

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Radiologische Entscheidungsunterstützung im akuten Schlaganfall
und Kosten-Effektivitäts-Analyse der endovaskulären Thrombektomie**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Experimentelle Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Wolfgang Gerhard Kunz

(2018)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Fachmentorat:	Prof. Dr. med. Jens Ricke Prof. Dr. med. Wieland Sommer PD Dr. med. Frank Wollenweber
Gutachter:	Prof. Dr. med. Michael Forsting Prof. Dr. med. Michael Lell
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag des Fakultätskolloquium:	14.05.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort.....	4
2. Einleitende Zusammenfassung	5
3. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund.....	7
3.1. Der akute ischämische Schlaganfall.....	7
3.2. Die akute Schlaganfalldiagnostik.....	8
3.2.1. Stellenwert der nativen Computertomographie (CT)	9
3.2.2. Methoden der nicht-invasiven CT Gefäßdarstellung	9
3.2.3. Funktionelle CT Perfusionsbildgebung des Hirnparenchyms	10
3.3. Die akute Schlaganfalltherapie.....	11
3.3.1. Die intravenöse Thrombolyse.....	12
3.3.2. Die endovaskuläre Thrombektomie	12
4. Radiologische Entscheidungsunterstützung im akuten Schlaganfall.....	14
4.1. Verbesserte Detektion intrakranieller Gefäßverschlüsse mittels angiographischer Rekonstruktion der CT Perfusion	14
4.2. Erweitertes Potential der CT Perfusion zur Detektion der Sinusthrombose.....	16
4.3. Frühzeitige Vorhersage des malignen Kleinhirnnödems mittels CT Perfusion	18
4.4. Crossed Cerebellar Diaschisis im Schlaganfall - Pathophysiologie und klinische Relevanz.....	19
4.5. Thalamische Diaschisis im Schlaganfall - Bedeutung im Kontext der Therapieselektion	21
5. Kosten-Effektivitäts-Analyse der endovaskulären Thrombektomie.....	23
5.1. Implementierung der endovaskulären Thrombektomie als neue Therapie des akuten Schlaganfalls - Analyse der Kosten-Effektivität.....	23
6. Abkürzungsverzeichnis	28
7. Literaturverzeichnis	29
8. Publikationsverzeichnis des kumulativen Habilitationsprojektes.....	32
9. Curriculum Vitae	35
10. Danksagung.....	37

1. Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift werden neue Erkenntnisse in der radiologischen Entscheidungsunterstützung im akuten ischämischen Schlaganfall vorgestellt. Darüber hinaus werden gesundheitsökonomische Analysen der endovaskulären Thrombektomie, einem seit 2015 etablierten revolutionären Verfahren der Schlaganfalltherapie, behandelt. Eine einleitende Zusammenfassung des kumulativen Habilitationsprojektes in Kapitel 2 erläutert die Bedeutung der wissenschaftlichen Arbeiten für das Fachgebiet der experimentellen Radiologie.

Das Kapitel 3 bietet einen Hintergrund zum Krankheitsbild des akuten ischämischen Schlaganfalls, der akuten Diagnostik sowie der medikamentösen und interventionellen Therapie. Insbesondere werden einleitend die wegweisenden therapeutischen Fortschritte in der endovaskulären Thrombektomie aus den letzten Jahren behandelt. In diesem Kontext wird auch betrachtet, wie sich diese Fortschritte auf die akute Diagnostik zur Therapieselektion auswirken.

In Kapitel 4 werden die wissenschaftlichen Projekte zur radiologischen Entscheidungsunterstützung aufgearbeitet. Hierbei wird der zusätzliche Nutzen von modernen computertomographischen (CT) Verfahren für den klinischen Alltag erläutert. Dies beinhaltet eine Einordnung der Technik der CT Perfusion, welche komplementär in der Schlaganfalldiagnostik verwendet werden kann.

Kapitel 5 befasst sich einleitend mit der Methodik der Kosten-Effektivitäts-Analyse im medizinischen Kontext. Im Weiteren werden die Rahmenbedingungen im Bereich des akuten Schlaganfalls als Überleitung zu den wissenschaftlichen Projekten ausgearbeitet. Folgend werden die Ergebnisse der Analyse der endovaskulären Thrombektomie dargestellt und diskutiert.

Diese Habilitation umfasst insgesamt 8 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor, 7 Originalarbeiten als Koautor, 3 Kasuistiken als Erst- oder Letztautor und 1 Letter to the Editor (siehe Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen in Kapitel 8).

2. Einleitende Zusammenfassung

In dieser kumulativen Habilitation stehen insbesondere die diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten der Computertomographie (CT) im akuten ischämischen Schlaganfall im Fokus. Mit dem Ziel die klinische Entscheidungsfindung durch neue Aspekte aus der Bildgebung zu unterstützen, wurden für die Fragestellungen der Forschungsprojekte praktische, alltägliche Herausforderungen in der akuten Notfalldiagnostik ausgewählt. Aufgrund der Therapierevolution im Jahr 2015 wurden darüber hinaus auch aktuelle, zentrale gesundheitsökonomische Fragestellungen adressiert.

In Kapitel 4.1 (Teilprojekt 1) wird das Potential der angiographischen Rekonstruktion aus der CT Perfusion für die Detektion von intrakraniellen Gefäßverschlüssen behandelt. In dieser wissenschaftlichen Studie wurde gezeigt, dass bei ca. 50% aller Schlaganfallpatienten mit unauffälliger konventioneller CT Angiographie bei Zeichen der Ischämie in der CT Perfusion zusätzliche Gefäßverschlüsse detektiert werden können. Mit dieser Technik kann somit die Detektion von Gefäßverschlüssen verbessert werden. Dies kann insbesondere im Kontext der thrombolytischen Therapie von klinischer Relevanz sein. Einige Studien zeigten, dass Patienten ohne erkennbaren Gefäßverschluss in der konventionellen CT Angiographie keinen sicheren Benefit durch diese Therapie haben könnten. Demnach kann das untersuchte Verfahren auch hier Anwendung finden und die potentiellen Risiken der Thrombolyse minimieren.

In Kapitel 4.2 (Teilprojekt 2) geht es inhaltlich um erweiterte Möglichkeiten der CT Perfusion in der Differentialdiagnostik des Schlaganfalls. Die klinischen Beschwerden eines klassischen ischämischen Schlaganfalles durch arteriellen Gefäßverschluss können sich mit denen einer Sinusthrombose überschneiden. In diesen Fällen muss die Diagnostik häufig auf mehrere Untersuchungen ausgeweitet werden. Die wissenschaftliche Studie unter Verwendung einer angiographischen Rekonstruktion aus der CT Perfusion konnte zeigen, dass die Informationen zur Diagnose eines venösen Gefäßverschlusses in der CT Perfusion vorhanden sind. Die angiographische Rekonstruktion erlaubte in beinahe allen getesteten Fällen die Diagnose der Sinusthrombose zu stellen bzw. die Differentialdiagnose auszuschließen. Diese Methodik hat somit potentiell eine unmittelbare klinische Anwendung im Sinne einer umfassenderen Diagnostik im akuten Schlaganfall.

In Kapitel 4.3 (Teilprojekt 3) wird das maligne Kleinhirnnödem nach ischämischem Schlaganfall des Kleinhirns untersucht. Infarkte des Kleinhirns können von Patienten oft gut neurologisch kompensiert werden. Im Falle dieser äußerst schwerwiegenden Komplikation haben die Patienten jedoch ein hohes Risiko für eine signifikante Morbidität wie auch Mortalität aufgrund der Kompression des lebenswichtigen Hirnstammes. Die wissenschaftliche Arbeit des Teilprojekts 3 konnte erstmals einen frühzeitigen prognostischen Marker in der initialen CT Diagnostik identifizieren. Mittels der CT

Perfusion konnte eine sehr gute Vorhersage dieser Komplikation erfolgen. Dies ist insbesondere von klinischer Relevanz, da keine klinischen oder laborchemischen Parameter eine genaue Vorhersage des malignen Kleinhirnödems ermöglichen.

In Kapitel 4.4 (Teilprojekt 4) und Kapitel 4.5 (Teilprojekt 5) werden pathophysiologische Aspekte der *Diaschisis* in der akuten Bildgebung mittels CT Perfusion behandelt. Das Phänomen der *Diaschisis* beschreibt, dass funktionell verknüpfte Hirnareale außerhalb der Ischämie einen reduzierten elektrischen Input erhalten, was konsekutiv zur Reduktion des Metabolismus und der Durchblutung führt. Letzterer Aspekt ist somit auch potentiell in der CT Perfusion bei Schlaganfallpatienten zu detektieren. Die wissenschaftlichen Projekte befassten sich mit der Mediaischämie und der möglichen kontralateralen zerebellären *Diaschisis* und der ipsilateralen thalamischen *Diaschisis*, da hierzu starke Verknüpfungen aus dem Arteria cerebri media Stromgebiet bestehen. Die wissenschaftlichen Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen in etwa einem Drittel bzw. einem Fünftel der Fälle Hypoperfusionen des kontralateralen Kleinhirnes und des ipsilateralen Thalamus auftreten. Dies sollte insbesondere bei der klinisch-radiologischen Diagnostik bedacht werden, um die *Diaschisis* nicht als zweites Ischämieareal zu deuten. Die thalamische *Diaschisis* kann zudem die automatische Volumetrierung des Infarktkernes beeinflussen.

In Kapitel 5.1 (Teilprojekt 6) wurde die kürzlich etablierte Schlaganfalltherapieform der endovaskulären Thrombektomie im gesundheitsökonomischen Kontext betrachtet. Dies bedeutet stets einen Vergleich mit dem vorbestehenden Therapiestandard, in diesem Fall der intravenösen Thrombolyse. In der wissenschaftlichen Studie wurde hierfür ein Markov Modell entwickelt, welches die langfristigen Kosten und den langfristigen Nutzen der beiden Therapieverfahren erfasst. Der Nutzen wird dem methodischen Standard entsprechend in *Quality-Adjusted Life Years* aufgewogen. Es konnte gezeigt werden, dass die endovaskuläre Thrombektomie ein sehr solides kosten-effektives Verfahren ist, gemessen anhand heutiger gesundheitsökonomischer Standards. Insbesondere wurde die Kosten-Effektivität für nahezu alle Patientensubgruppen gezeigt. Die Ergebnisse haben für die nationale und internationale Implementierung dieser neuen Therapie des Schlaganfalles einen wichtigen Stellenwert. Dies rechtfertigt neue Investitionen in die medizinische Infrastruktur, um für zukünftige Schlaganfallpatienten die flächendeckende Verfügbarkeit dieses hocheffektiven Verfahrens der endovaskulären Thrombektomie zu gewährleisten.

3. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

3.1. Der akute ischämische Schlaganfall

Der akute ischämische Schlaganfall ist weltweit eine Volkskrankheit mit signifikanter Morbidität wie Mortalität.⁴¹ Allein die Mitglieder der Europäischen Union sehen sich mit 2,2 Millionen Fällen pro Jahr konfrontiert.⁴³ Die jährlichen Kosten für das europäische Gesundheitswesen belaufen sich auf ca. 38 Milliarden €,⁴³ mit einer erwarteten Verdoppelung bis ins Jahr 2030.²⁴ Als die führende Ursache für langfristige Behinderung kommt dem Schlaganfall zudem eine enorme soziale Bedeutung zu.

Der ischämische Schlaganfall ist mit einem Anteil von 87% die führende Ursache aller akuten Schlaganfälle.⁴¹ Dieser wird verursacht durch den Verschluss eines hirnersorgenden Gefäßes, und grenzt sich somit vom akuten hämorrhagischen Schlaganfall ab. Je nach Lokalisation löst der Schlaganfall verschiedene klinische Symptome aus. Am häufigsten ist das Stromgebiet der Arteria cerebri media betroffen, welches oft mit Symptomen der einseitigen Hemiparese und/oder der Aphasie einhergeht. Um die gesellschaftliche Aufmerksamkeit für diese Schlaganfallpräsentation zu fördern, wurde das Akronym FAST eingeführt (F=facial drooping, A=arm weakness, S=speech difficulties, T=time).²² Das T weist an, dass unverzüglich ein Notruf abgesetzt werden muss.

Die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls ist heterogen und wird eingeteilt anhand der TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).¹ Arterielle Gefäßverschlüsse werden oft embolisch oder thrombotisch verursacht. Emboliequellen sind insbesondere kardial auf Boden eines Vorhofflimmerns. Darüber hinaus können Embolien ausgehend von Plaques an den extrakraniellen hirnersorgenden Gefäßen entstehen. Thrombotische Verschlüsse können entsprechend auch direkt an den Plaques in den intrakraniellen Gefäßen auftreten. Diese Art von akuten Gefäßverschlüssen führt generell zu Territorialinfarkten, welche große Areale des Gehirns betreffen. Hiervon zu differenzieren sind lakunäre Infarkte, welche führend durch mikroangiopathische Veränderungen bedingt sind.

Bei Territorialinfarkten sind aus pathophysiologischer Sicht makrovaskuläre Verschlüsse ursächlich. Die Anatomie der hirnersorgenden Gefäße hat hier eine herausragende Bedeutung im Verlauf eines Schlaganfalles. Im Normalfall vereinen sich die vier extrakraniellen Gefäße der bilateralen Arteria carotis interna und der Arteria vertebralis intrakraniell zum Circulus arteriosus Willisii. Im Falle eines rein extrakraniellen Verschlusses ist somit eine (partielle) Kompensation über die anderen Gefäße möglich. Sehr viel häufiger liegt jedoch ein intrakranieller Gefäßverschluss distal des Circulus vor (welcher von einem extrakraniellen Verschluss begleitet sein kann). Auch im Falle eines intrakraniellen Verschlusses ist eine partielle Kompensation möglich über die leptomeningealen Gefäße, welche die Stromgebiete verbinden (siehe Abbildung 1). Diese sind in ihrer Ausprägung individuell sehr unterschiedlich. Dieser Kompensationsmechanismus wird Kollateralisierung genannt.³⁵

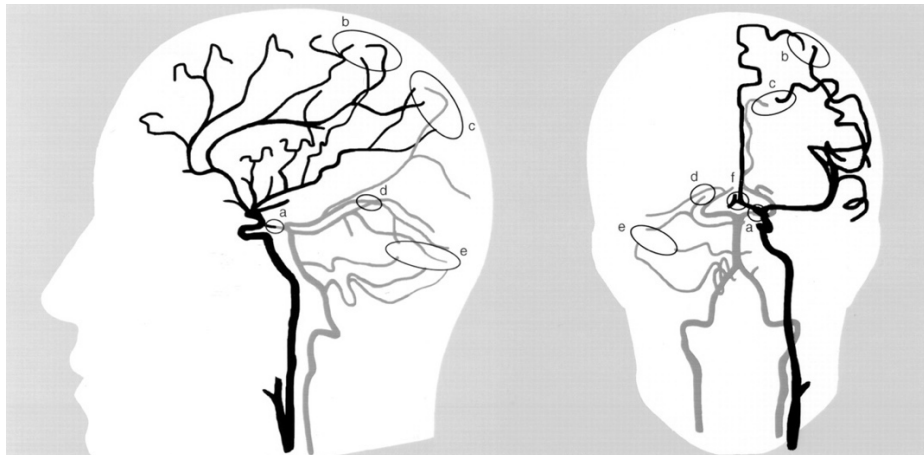


Abbildung 1. Intrakranielle arterielle Kollateralgefäße (aus Liebeskind et al. Stroke 2003)³⁵

Das Konzept *Time is Brain* gilt verallgemeinert für jeden Patienten. Im Schnitt verliert jeder unbehandelte Schlaganfallpatient mit territorialer Ischämie je Minute 1,9 Millionen Neurone.⁵³ Dieser Verlauf ist jedoch sehr heterogen und das Ausmaß der Kollateralisierung nimmt bei Territorialinfarkten einen zentralen pathophysiologischen Stellenwert ein. Obwohl die Zeit bei der Ischämie jeglichen Gewebes eine entscheidende Rolle spielt, können die individuellen zeitlichen Verläufe der Infarzierung des Hirngewebes aufgrund der Kollateralversorgung sehr unterschiedlich sein. Demnach wurde das Konzept weiterentwickelt in Richtung *Physiology is Brain*.¹⁷ Diese individuellen pathophysiologischen Aspekte können insbesondere mit der Bildgebung erfasst werden.

3.2. Die akute Schlaganfalldiagnostik

Bei der klinischen Untersuchung liegt das Augenmerk auf der Beurteilung eines fokalen neurologischen Defizites, welches eine zentralnervöse Ursache impliziert. Der Schweregrad der Symptome wird anhand der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) festgehalten. Trotz der verschiedenen Ausprägungen erlaubt die klinische Untersuchung keine sichere Differenzierung des ischämischen von einem hämorrhagischen Schlaganfall. Aus diesem Grund erfolgt nach Aufnahme im Krankenhaus sofort die Bildgebung mit Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

In der akuten Diagnostik des Schlaganfalls kommt der CT Bildgebung aufgrund ihrer Schnelligkeit und insbesondere ihrer weitflächigen Verfügbarkeit eine herausragende Bedeutung zu. Sie wird in ca. 80% aller Zentren weltweit eingesetzt.⁶³ In Zusammenschau mit der neurologischen Symptomatik der Patienten ermöglicht die CT Diagnostik eine effiziente Triage der weiterführenden Therapie.^{26, 46} Die diversen bildgebenden Techniken erlauben auch einen Einblick in die individuelle Pathophysiologie des Schlaganfallpatienten wie unter 3.1 angesprochen. Die CT Diagnostik kann in drei Säulen unterteilt werden: Das native CT (non-contrast CT, NCCT), die Gefäßdarstellung mittels CT Angiographie (CTA) und die Untersuchung der Durchblutung des Hirnparenchyms mittels CT Perfusion (CTP).

3.2.1. Stellenwert der nativen Computertomographie (CT)

Bei der nativen CT (non-contrast CT, NCCT) wird das Gehirn rein anhand der gewebespezifischen Röntgendichte (Hounsfield Units, benannt nach Sir Godfrey Hounsfield³) untersucht. Das gesunde Hirngewebe zeigt hierbei Unterschiede zwischen der weißen und grauen Hirnsubstanz aufgrund der verschiedenen Anteile von zellulären Komponenten und myelinisierten Faserbahnen. Insbesondere lässt sich eine frische intrakranielle Blutung aufgrund der erhöhten Dichte eindeutig erfassen, was eine sofortige differentialdiagnostische Einteilung des Schlaganfalls ermöglicht.

Die Ischämie des Hirnparenchyms kann nach einem zeitlichen Intervall auch mit der NCCT detektiert werden als Folge des zunehmenden zytotoxischen Ödems, welches die Dichte des Gewebes absinken lässt. Je nach Ischämietoleranz kann dieses zeitliche Intervall sehr unterschiedlich ausfallen. Allgemein sind die Folgen des zytotoxischen Ödems erst nach mehreren Stunden sichtbar.⁵⁹ Für das Stromgebiet der Arteria cerebri media wurde eine topographische Klassifikation der Ischämiezeichen eingeführt. Aus dem Vorhandensein von Ischämiezeichen in zehn Regionen wird ein ordinaler Score gebildet, der Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS, siehe Abbildung 2).⁴ Dieser Score beschreibt die Ausprägung der Schädigung und wird in der Therapieselektion verwendet. Er findet in den aktuellen Leitlinien der American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA) Anwendung.⁴⁷

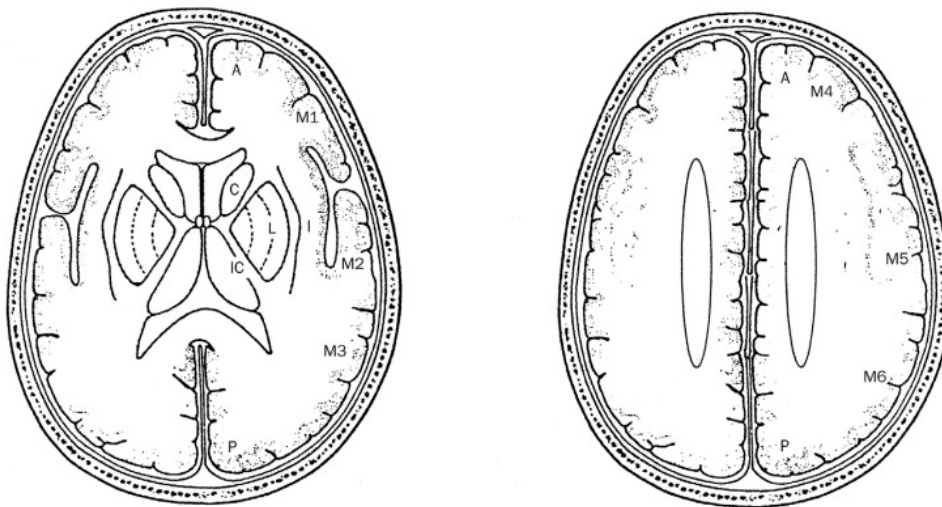


Abbildung 2. Die topographischen Regionen des Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) zur Beurteilung der NCCT Ischämiezeichen (aus Barber et al. The Lancet 2000)⁴

3.2.2. Methoden der nicht-invasiven CT Gefäßdarstellung

Neben der Beurteilung der Ischämiezeichen des Hirnparenchyms mittels NCCT ist die Detektion des ursächlichen Gefäßverschlusses Bestandteil der Diagnostik. Die nicht-invasive CT Angiographie (CTA) erfordert eine intravenöse Kontrastmittelgabe und eine nachfolgende CT Darstellung der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße. Für Patienten die für akute Schlaganfalltherapien in Frage kommen ist die Gefäßdiagnostik obligat und in den AHA/ASA Leitlinien verankert.⁴⁷

Aus technischer Perspektive werden die meisten CTA Untersuchungen einphasig (single-phase CTA) durchgeführt. Dabei wird nach einer bestimmten Zeit nach der intravenösen Kontrastmittelgabe ein kontinuierlicher Scan ausgehend vom Aortenbogen bis zum Vertex durchgeführt.⁶² Somit stellt diese Diagnostik nur einen Schnappschuss der Gefäße zu einem Zeitpunkt dar. Aufgrund des Timings können bei Patienten mit proximalen Gefäßverschlüssen die leptomeningealen Kollateralgefäße nur sehr eingeschränkt beurteilt werden, weil es sich hierbei um einen dynamischen Prozess handelt. Ein etwas zu frühzeitiger Scan würde einem Patienten fälschlich eine schlechte Kollateralisierung attestieren.³⁷ Eine technische Alternative bietet die mehrphasige (multi-phase) CTA, bei der an die erste Phase nach definierten zeitlichen Intervallen weitere Phasen angefügt werden.³⁸ Dies erlaubt die Kollateralisierung eines Patienten besser abzuschätzen und minimiert deren Fehlbeurteilung.

3.2.3. Funktionelle CT Perfusionsbildgebung des Hirnparenchyms

Als weitere Säule der CT Diagnostik kann die CT Perfusion (CTP) weitere funktionelle Informationen erfassen. Technisch betrachtet ist diese Untersuchung eine wiederholte CT Akquisition in kurzen zeitlichen Intervallen über einen Gesamtzeitraum von ca. 1 Minute (Variationen je nach Gerätehersteller). Es werden somit sämtliche Phasen der zerebralen Durchblutung erfasst: die frühe arterielle Anflutung, die arteriovenöse Phase und der venöse Abfluss (siehe Abbildung 3).

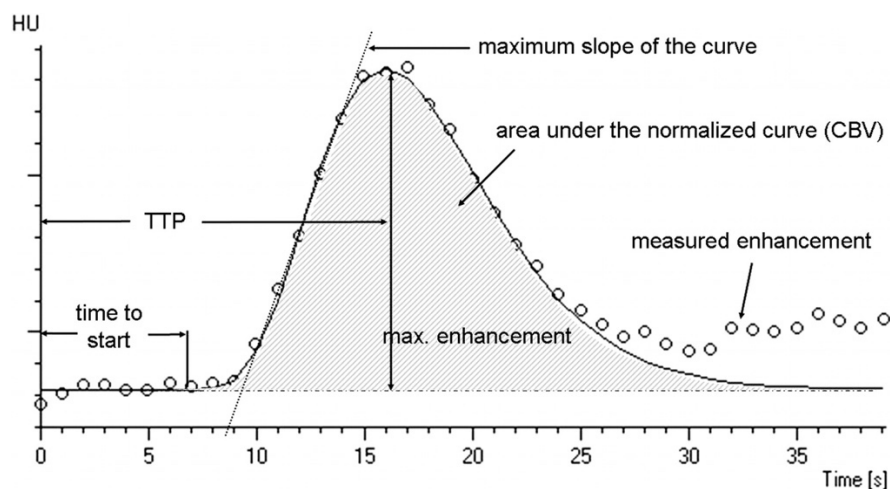


Abbildung 3. Zeit-Dichte-Kurve aus der CT Perfusion (aus Tomandl et al. Radiographics 2003)⁵⁸

Die CT Perfusion liefert für jedes gescannte Voxel Information der CT Dichte (HU) über die Zeit (time attenuation curve, TAC). Die TAC kann in diverse Parameter unterteilt werden, z.B. dem Kurvenanstieg (slope), der Zeit bis zum höchsten Kurvenpunkt (time to peak, TTP), oder der Fläche unter der Kurve (cerebral blood volume, CBV). Diese Parameter entsprechen unterschiedlichen Aspekten der Pathophysiologie eines Schlaganfalles.

Um diese Informationsfülle im kurzen Zeitfenster der Therapieentscheidung beim Schlaganfall erfassen zu können, wird eine farbkodierte Nachbearbeitung verschiedener Parameter und je nach Hersteller auch eine automatisierte Volumetrierung verwendet. Diese Art der Perfusionsauswertung kann auf CT- oder MRT-basierte Untersuchungen angewendet werden und fand in mehreren klinischen Studien erfolgreich Anwendung (siehe Abbildung 4).^{2, 11, 44}

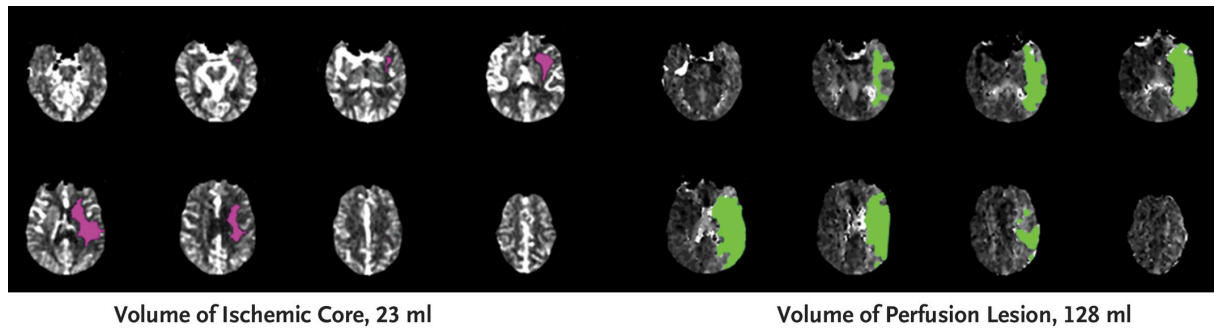


Abbildung 4. Automatisierte Auswertungen der Perfusionsbildgebung in randomisierten klinischen Studien des akuten Schlaganfalls mittels spezialisierter Software (aus Albers et al. New England Journal of Medicine 2018)²

Die CT Perfusionsbildgebung bietet mehrere Vorteile aber auch einige Nachteile bzw. Risiken. Die CTP erlaubt eine bessere wenn auch eingeschränkte Differenzierung des ischämischen Hirngewebes in irreversibel infarziertes Gewebe (Infarktkern) und durch Reperfusion potentiell zu rettendes Gewebe (Penumbra) verglichen mit der NCCT. Als großer Vorteil der CTP ist die deutliche Verbesserung der diagnostischen Sicherheit gegenüber der NCCT und CTA Bildgebung zu nennen.²⁵ Insbesondere bei atypischen klinischen Symptomen kann die CTP helfen andere Differentialdiagnosen frühzeitig zu erkennen, sogenannte *stroke mimics*.²⁵ Darüber hinaus erlaubt die CTP unter anderem eine frühere Beurteilung der Ischämie gegenüber der NCCT,⁴⁵ eine bessere Prognoseabschätzung des klinischen Outcomes⁶ und die Vorhersage von Komplikationen.¹⁰

Die CTP Informationen müssen jedoch mit Erfahrung und Vorsicht interpretiert werden und dürfen nicht alleiniges Kriterium der Therapieentscheidung werden. Obwohl die Abschätzung der Prognose verbessert wird, sind im Zeitfenster innerhalb 6 Stunden keine Grenzwerte für den Therapieausschluss von Patienten akzeptiert. Dies wurde durch die 2018 erneuerten AHA/ASA Leitlinien unterstrichen.⁴⁷ In diesem Zeitfenster ist bekannt, dass Patienten auf Basis von NCCT und CTA Selektionskriterien profitieren. In bestimmten Subgruppen wie z.B. Patienten mit deutlichen NCCT Ischämiezeichen kann ergänzende CTP Information in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.⁴⁷ Im Zeitfenster nach 6 Stunden gewinnt die CTP hingegen an außerordentlicher Bedeutung und wird seit Anfang 2018 mit dem höchsten Evidenzgrad durch die neuen AHA/ASA Leitlinien unterstützt (siehe Kapitel 3.3.2.).⁴⁷

3.3. Die akute Schlaganfalltherapie

Das übergeordnete Ziel der Schlaganfalltherapie ist die zeitnahe Rekanalisation des ursächlichen hirnversorgenden Gefäßverschlusses um eine Reperfusion des Hirnparenchyms zu ermöglichen. In der präklinischen Situation sind die Therapieoptionen bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall stark limitiert. Eine thrombolytische Therapie kann aufgrund der Möglichkeit einer intrakraniellen Blutung nicht initiiert werden. Nach Ausschluss der Blutung stehen die intravenöse Thrombolyse und die endovaskuläre Thrombektomie für bestimmte Patienten als Therapie zur Verfügung.

3.3.1. Die intravenöse Thrombolyse

Die intravenöse Thrombolyse (IVT) ist eine systemische Therapie mit Ziel der medikamentösen Auflösung des gefäßverschießenden Thrombus.²¹ Aufgrund der stark blutverdünnenden Wirkung und dem Risiko der intra- und extrakraniellen Blutung bestehen für diese Therapie jedoch zahlreiche absolute wie relative Kontraindikationen.¹⁴ Zudem ist die IVT nur innerhalb 4,5 Stunden seit Beginn der Symptome durch die Leitlinien unterstützt.⁴⁷

Der Effekt der IVT ist jedoch insbesondere bei der schwersten Form des Schlaganfalls bedingt durch einen proximalen Gefäßverschluss marginal.¹⁹ Das bei proximalen Verschlüssen ausgedehnte Thrombusmaterial kann durch die IVT nur selten beseitigt werden, z.B. ist bei Verschlüssen über eine Strecke von 8 mm die Rate der Rekanalisation nahe bei 0%.⁴⁹ Die oft sehr langsame Auflösung von großen Thromben durch die IVT bedingt auch selbst im seltenen Falle der erfolgreichen Rekanalisation durch die IVT häufig keinen relevanten Benefit für die Schlaganfallpatienten.

3.3.2. Die endovaskuläre Thrombektomie

Aufgrund der bekannten Limitationen der IVT bei großen, proximalen Gefäßverschlüssen wurden über lange Zeit bereits Therapieverfahren entwickelt, welche die mechanische Entfernung des Thrombus zum Ziel haben. Zunächst waren jedoch mehrere klinische Studien mit diesem Therapieansatz nicht erfolgreich.^{9, 13, 29} Nach Überarbeitung der Einschlusskriterien, Optimierung des Workflows und insbesondere der technischen Weiterentwicklung und Verwendung des *Stent-Retrievers*, konnte die endovaskuläre Thrombektomie (EVT) sich auch auf Studienebene durchsetzen.

Im Jahr 2015 hat die EVT zu einer Revolution in der Schlaganfalltherapie geführt nachdem nahezu zeitgleich fünf randomisierte klinische Studien (randomized clinical trial, RCT) international einen starken Benefit gegenüber der reinen IVT Therapie bestätigten (MR CLEAN,⁵ ESCAPE,¹⁸ EXTEND-IA,¹¹ REVASCAT,²⁷ SWIFT PRIME).⁵⁴ Die Gemeinsamkeiten der Einschlusskriterien waren das Vorhandensein eines proximalen Gefäßverschlusses, begrenzte Ischämiezeichen im NCCT (verschiedene Definitionen) und ein beschränktes Zeitfenster seit Symptombeginn (zwischen 6 bis 12 Stunden). Basierend auf einer Meta-Analyse dieser RCTs,¹⁹ haben die Leitlinien für das Zeitfenster innerhalb 6 Stunden die EVT zum *Standard of Care* definiert.⁴⁶ Bei bestehendem klinischen Verdacht wurde entsprechend die angiographische Diagnostik mittels CT oder MRT zur EVT Therapieselektion infolge dieser Studien zum *Standard of Care* in den AHA/ASA Leitlinien deklariert⁴⁷ und auch in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) übernommen.

Einige der Studien aus 2015 verwendeten auch die Größe des Infarktkernes in der CTP als Einschlusskriterium. Demgegenüber konnten jedoch mehrere RCTs auch einen signifikanten Therapieeffekt für Patienten zeigen, die in den anderen RCTs durch die CTP ausgeschlossen worden

wären.^{5, 7} Aus diesem Grund haben die AHA/ASA Leitlinien Anfang 2018 empfohlen, die CTP in diesen Fällen nicht für die Therapieentscheidung zu nutzen.⁴⁷ Für die vielen Konstellationen für Patienten die nicht die Einschlusskriterien der Studien aus 2015 erfüllen kann die CTP herangezogen werden.

Eine bahnbrechende Neuerung hat sich dabei kürzlich insbesondere für Patienten ergeben, deren Symptombeginn außerhalb des 6 Stunden Zeitfensters liegt oder deren Symptombeginn unbekannt ist. Im November 2017 und Januar 2018 konnten zwei Studien (DAWN,⁴⁴ DEFUSE 3)² einen dramatischen Therapieeffekt für ausgewählte Schlaganfallpatienten außerhalb des üblichen Zeitfensters von 6 Stunden zeigen. Die Studien untersuchten Patienten 6 bis 24 Stunden bzw. 6 bis 16 Stunden nach Symptombeginn bzw. nach *Last Known to Be Well*.

Die Patientenselektion erfolgte in beiden genannten Studien mittels Perfusionsbildgebung im CT oder Diffusionsbildgebung im MRT. Es wurden hierbei exakte Volumina für die Größe des Infarktkernes in den Einschlusskriterien definiert. Die Patienten in den Studien hatten somit eine überdurchschnittliche Ischämietoleranz und pathophysiologisch eine sehr gute Kompensation über Kollateralgefäße. Aufgrund der Tatsache, dass der Therapieeffekt in beiden Studien extrem stark war (*Number Needed to Treat* von 2-3), werden die genauen Einschlusskriterien wie auch die Notwendigkeit der CTP in der Selektion Bestandteil zukünftiger Studien sein.

Abschließend soll in dieser Einleitung nochmals auf den Einfluss der Zeit für das klinische Outcome hingewiesen werden. Für Patienten die eine IVT Therapie erhalten, bedeutet allein 1 Minute der früher initiierten Therapie im Schnitt eine Verlängerung des Lebens ohne neurologische Behinderung um 1 Tag.³⁹ Die um 1 Minute früher gestartete Therapie mit EVT bedingt im Schnitt sogar eine Verlängerung des behinderungsfreien Überlebens um 1 Woche.⁴⁰ Eine weitere zeitliche Optimierung der Versorgungssysteme kann daher maßgeblich zu einem besseren Patientenoutcome beitragen.

4. Radiologische Entscheidungsunterstützung im akuten Schlaganfall

4.1. Verbesserte Detektion intrakranieller Gefäßverschlüsse mittels angiographischer Rekonstruktion der CT Perfusion

(Teilprojekt 1: Kunz WG et al. European Radiology 2016)³²

Der akut ischämische Schlaganfall wird am häufigsten durch einen Gefäßverschluss der extra- oder intrakraniellen Arterien verursacht. Die arterielle Gefäßdarstellung mittels CT Angiographie (CTA) ermöglicht die zuverlässige Detektion von proximalen Gefäßverschlüssen bei akuter Mediaischämie und ist nach dem durchschlagenden Erfolg der Studien zur EVT essentiell in der Therapieselektion. Neben der CTA verwenden auch ca. 40% der Zentren eine CT-basierte Perfusionsuntersuchung des Gehirns (CTP).⁶³

Bei distal gelegenen Gefäßen ist die Identifikation von Verschlüssen sehr oft anhand der CTA eingeschränkt. Aus den dynamischen Daten der CTP lassen sich angiographische Rekonstruktionen berechnen, welche ein verbessertes Signalverhältnis von Gefäßen zum Hintergrund bieten.²³ Das Verfahren der *waveletCTA* nutzt z.B. den Voxel-basierten Vergleich von Zeit-Dichte-Kurven zu einer Kurve eines generischen Kontrastmittelbolus, um aus Perfusionsdaten eine hochauflösende dreidimensionale Gefäßdarstellung zu berechnen (siehe Abbildung 5).²³

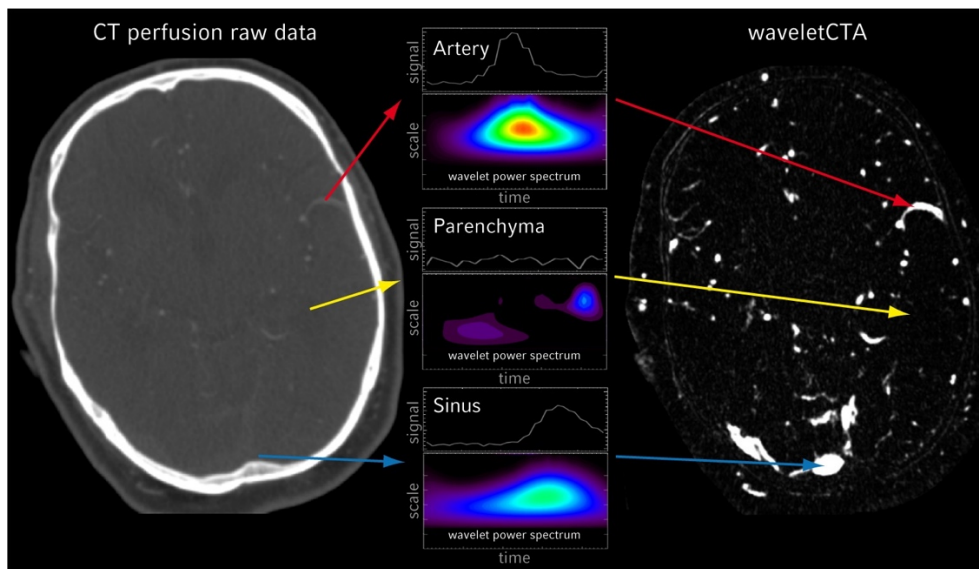


Abbildung 5. Wavelet-basierte angiographische Rekonstruktion aus den Rohdaten der CT Perfusion

Die Abbildung links zeigt einen Zeitpunkt in einer Schichtebene aus dem dynamischen Perfusionsdatensatz. Für drei verschiedene Strukturen (rot, Ast der Arteria cerebri media; gelb, Hirngewebe; blau, Sinus sagittalis superior) zeigen die mittleren Abbildungen die Zeit-Dichte-Kurven (oben) und eine graphische Darstellung der Übereinstimmung dieser Kurve mit einer generischen Kontrastmittelbolus-Kurve (unten). Das stärkste Signal erzeugen hierbei die arteriellen Gefäße (rot). Die Abbildung rechts zeigt die fertige Rekonstruktion der *waveletCTA* mit stark verbessertem Kontrast der Gefäße zur Umgebung.

(Abbildung aus Kunz WG et al. Investigative Radiology 2017)³¹

In diesem ersten Teilprojekt wurde die Technik der *waveletCTA* angewendet um die Detektion intrakranieller Verschlüsse bei Schlaganfallpatienten mit Zeichen der Ischämie in der CTP zu untersuchen. Um einen klinischen Mehrwert dieser Methodik zu evaluieren, wurden Patienten eingeschlossen, welche trotz Ischämiezeichen in der CTP keinen Verschlussnachweis in der CTA hatten. Hierfür wurden die CTA Untersuchungen von 791 konsekutiven Patienten dediziert nach Verschlüssen in multiplanaren Rekonstruktionen und maximum-intensity-projections ausgewertet. Für die Studienpopulation wurden schließlich 59 Patienten eingeschlossen.

Mit der zusätzlichen Rekonstruktion der *waveletCTA* ließen sich in dieser Studie Gefäßverschlüsse in 31 Patienten (52.5%) identifizieren, welche durch die konventionelle CTA nicht detektiert werden konnten (siehe Tabelle 1). Diese Verschlüsse lagen überwiegend distal, ein Teil jedoch auch in den M2 Segmenten der Arteria cerebri media (15 Patienten). Diese Verschlusslokalisationen waren in den Studien zur endovaskulären Thrombektomie unterrepräsentiert.¹⁹ Nach den aktuellen Leitlinien können diese Verschlüsse für eine endovaskuläre Thrombektomie potentiell berücksichtigt werden.⁴⁷ Die Rekonstruktion benötigte im Schnitt 3 Minuten und würde somit in der akuten Phase der interdisziplinären Entscheidungsfindung zur Verfügung stehen.

Vascular territory of ischemia	Patients no. (% total)	Occlusions no. (% subgroup)	Segment	no.
Overall	59	31 (52.5)		
MCA	47 (79.7)	27 (57.4)	M2	15
			M3	8
			M4	4
PCA	6 (10.2)	2 (33.3)	P2A	1
			P2P	0
			P3	1
ACA	3 (5.1)	1 (33.3)	A2	0
			A3	1
SCA	2 (3.4)	1 (50.0)		
BA	1 (1.7)	0 (0.0)		

Tabelle 1. Verteilung der detektierten Gefäßverschlüsse (aus Kunz WG et al. European Radiology 2017)³²

In einem Folgeprojekt an 107 Patienten wird zudem der prognostische Wert der Verschlüsse hinsichtlich der Effektivität der intravenösen Thrombolyse (IVT) untersucht. Frühere Studien deuteten an, dass Patienten ohne Verschluss in der CTA nur gering von der IVT profitieren. Die Verschlüsse, welche in der CTA nicht detektiert werden konnten, waren in diesem Patientenkollektiv ein unabhängiger Prädiktor für den Therapieerfolg der IVT gemessen anhand morphologischer und klinischer Outcome-Parameter (finales Infarktvolumen, *modified Rankin Scale*, *National Institutes of Health Stroke Scale*). Im Vergleich dazu zeigten Patienten ohne Verschlüsse in der *waveletCTA* keinen Benefit durch die IVT.

Potentiell könnte die verbesserte Detektion von Gefäßverschlüssen somit die klinische Therapieentscheidung zur EVT wie auch zur IVT unterstützen. Die Evaluation dieser Technik war eine wichtige Voraussetzung für das Teilprojekt 2, welches sich mit der Differentialdiagnostik des akuten Schlaganfalles beschäftigt.

4.2. Erweitertes Potential der CT Perfusion zur Detektion der Sinusthrombose

(Teilprojekt 2: Kunz WG et al. Investigative Radiology 2016)³¹

In der Differentialdiagnose des Schlaganfalls ist die zerebrale Venen- und Sinusthrombose (cerebral venous sinus thrombosis, CVST) eine vergleichsweise seltene, aber wichtige und häufig erst verspätet diagnostizierte Pathologie.⁵² Die klinischen Symptome eines arteriellen ischämischen Schlaganfalls und einer CVST können sich zudem überschneiden. In der konventionellen Bildgebung des Schlaganfalls mit nativer CCT und arterieller CTA lässt sich die CVST jedoch nicht suffizient beurteilen, weil diese eine Pathologie des venösen Gefäßsystems ist.³⁶

Die CTP, wie sie bei Verdacht auf akuten Schlaganfall genutzt wird, erfasst als dynamische Akquisition auch die venöse Kontrastmittelfase. Daher habe ich mich der Frage gewidmet, ob die CVST in der angiographischen Rekonstruktion *waveletCTA* der CTP beurteilt werden kann. Für diese Studie wurden Patienten mit gesicherter CVST, Patienten mit einem falschen Verdacht für eine CVST basierend auf der CTA aus der Akutdiagnostik, sowie Kontrollpatienten aus einer Kohorte von 2.863 konsekutiven Patienten mit Verdacht auf Ischämie ausgewählt.

In dieser Studie erlaubte die *waveletCTA* die Detektion der CVST bei 10 von 10 Patienten, in denen diese erst durch ergänzende venöse CTA oder inzidentell im Follow-Up gesichert wurde. Ein Beispielpatient ist in Abbildung 6 gezeigt. Zudem erlaubte die *waveletCTA* den korrekten Ausschluss der fälschlicherweise vermuteten CVST in 5 von 6 Patienten, hier konnte die *waveletCTA* jeweils ein eindeutiges Flusssignal im betroffenen venösen Gefäß darstellen.

Die *waveletCTA* ermöglichte dabei insgesamt eine sehr gute Abbildung des gesamten venösen Systems in qualitativen und quantitativen Auswertungen im Vergleich zum Referenzstandard, der venösen CTA. Hierbei wurden oberflächliche wie tiefe venöse Gefäßsegmente untersucht. Die Technik *waveletCTA* bot zudem im Falle einer Thrombose ein deutlich gesteigertes Signalverhältnis zwischen fließendem venösen Blut und dem Thrombus. Im Falle der venösen CTA war dieses um das 25-fache besser, verglichen mit der arteriellen CTA um das 50-fache besser. Die Ergebnisse dieser Auswertungen sind in Tabelle 2 gezeigt.

Parameter	ArtCTA	WaveletCTA	VenCTA*	P	
				WaveletCTA vs ArtCTA	WaveletCTA vs VenCTA
Thrombus, mean HU/signal	83.0	1259.2	66.4	<0.001	<0.001
Flowing blood, mean HU/signal	201.2	122717.8	382.5	<0.001	<0.001
Flowing blood-to-thrombus ratio, mean	2.6	146.2	5.9	<0.001	<0.001

*VenCTA was available in 8 of 10 patients with CVST. A 2-sample *t* test was used to compare the mean HU/signal values. Bold *P* values indicate statistical significance.

CVST indicates cerebral venous sinus thrombosis; artCTA, arterial CT angiography; waveletCTA, wavelet-transformed CTA; venCTA, venous CT angiography; HU, Hounsfield units.

Tabelle 2. Signalverhältnis zwischen fließendem Blut und der Sinusthrombose in verschiedenen CT Techniken und der angiographischen Rekonstruktion *waveletCTA* (aus Kunz WG et al. Investigative Radiology 2017)³¹

Die angiographische Rekonstruktion der *waveletCTA* erweitert somit auch die diagnostischen Möglichkeiten der CTP um eine Beurteilung der venösen Gefäße und ermöglicht es in einer *One-Stop-Shop*-Untersuchung die wichtige Differentialdiagnose der CVST mit zu evaluieren.

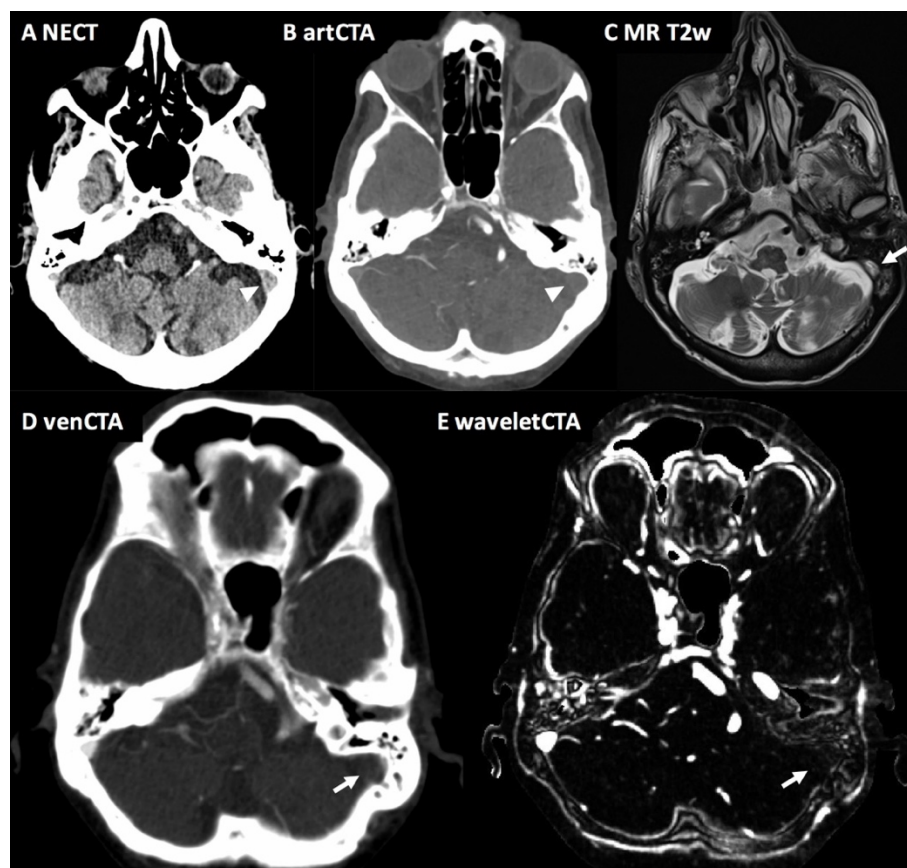


Abbildung 6. CVST in einem Patienten mit unauffälliger CCT, CTA und konventioneller CTP

Ein 72-jähriger Patient wurde mit akuter rechtsseitiger Hemiparese mittels CT und CTP untersucht. Die CTP wurde wie in der klinischen Routine anhand farbkodierter Karten der Perfusionsparameter betrachtet. Der Patient zeigte keine Auffälligkeiten in der CCT (A, NECT steht für non-enhanced CT) oder CTA (B). Im Follow-Up MRT (C) zeigte sich ein *flow void* in der T2-gewichteten Sequenz im linken Sinus sigmoideus (Pfeil), neben der für die Klinik ursächlichen lakunären Ischämie (nicht gezeigt). Dieses *flow void* ist ein indirekter Hinweis für eine Thrombose, was sich in einer ergänzend durchgeführten venösen CTA bestätigte (D). Bereits in der *waveletCTA* Rekonstruktion aus der Aufnahme CT hätte bei diesem Patienten die Diagnose der CVST gesichert werden können. Die *waveletCTA* stellte ein fehlendes Kontrastmittelflussignal dar (E, Pfeil). (aus Kunz WG et al. Investigative Radiology 2017)³¹

4.3. Frühzeitige Vorhersage des malignen Kleinhirnnödems mittels CT Perfusion

(Teilprojekt 3: Fabritius MP, ..., Kunz WG, Stroke 2017)¹⁶

Bei Ischämien des Kleinhirns kommt es in ca. 10-40% der Fälle zu einer subakuten starken Ödementwicklung, welche eine lebensbedrohliche Gefährdung für den Patienten darstellt aufgrund der möglichen Kompression des Hirnstammes.¹⁵ Bezüglich der Prognose dieses malignen Kleinhirnnödems sind bisher keine prädiktiven Faktoren seitens der Klinik bei Aufnahme etabliert. Auch in der CT oder MRT Bildgebung konnten bisher keine Risikofaktoren identifiziert werden, welche die frühzeitige Triage dieser gefährdeten Patientengruppe ermöglicht.⁶¹

Ich habe mir daher die Frage gestellt, ob die CTP frühzeitig Patienten erkennen kann, welche im Verlauf ein malignes Kleinhirnnödem entwickeln. Hierfür wurden alle Patienten mit zerebellären Perfusionsdefiziten und gesichertem Infarkt im Follow-Up aus einer Kohorte von 2.635 Patienten ausgewählt, welche mittels einer CTP bei Schlaganfallverdacht untersucht wurden. 51 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Die Follow-Up-Bildgebungen wurden anhand einer etablierten 10-Punkte-Skala bezüglich des zerebellären Ödems untersucht, woran eine Klassifizierung bei Patienten mit und ohne malignem Kleinhirnnödem erfolgte.²⁸

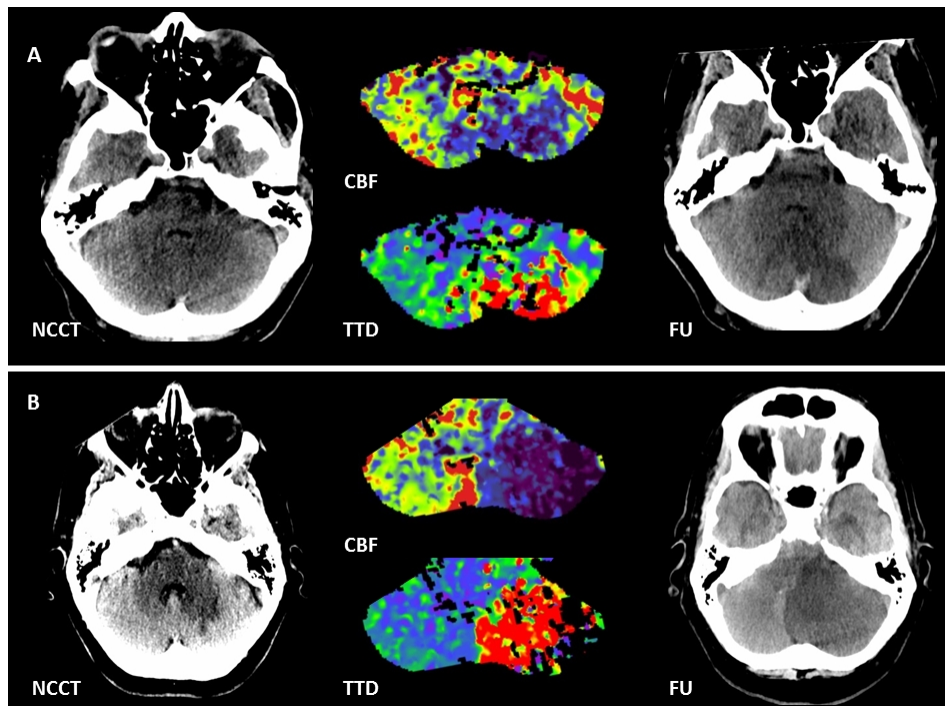


Abbildung 7. Malignes Kleinhirnnödem als Folge eines zerebellären Schlaganfalls

Die Patienten A und B wurden beide aufgrund ihrer Schwindelsymptomatik bezüglich einer Ischämie des Kleinhirns untersucht. In beiden Patienten zeigte sich ein Perfusionsdefizit im Stromgebiet der linken Arteria posterior inferior cerebelli (PICA). Bei Patient B zeigte sich das Perfusionsdefizit mit einer Ausdehnung von 64 mL, während dieses bei Patient A nur 18 mL betrug. Im Follow-Up (FU) zeigte sich jeweils eine Infarzierung im PICA-Stromgebiet. Patient B hatte hierbei ein malignes Kleinhirnnödem entwickelt mit konsekutiver unterer Einklemmung, an welcher dieser Patient verstarb.

(aus Fabritius MP, ..., Kunz WG Stroke 2017)¹⁶

Hier konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung der Ischämie anhand der volumetrischen Größe des Perfusionsdefizites, vor allem des *Cerebral Blood Flow (CBF)*, eine klare Differenzierung der Patienten mit und ohne Ödementwicklung erlaubt. Für die klinische Risikostratifizierung habe ich in statistischen Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen den Cut-Off-Wert mit der stärksten diagnostischen Trennschärfe für das CBF Perfusionsdefizit ermittelt.

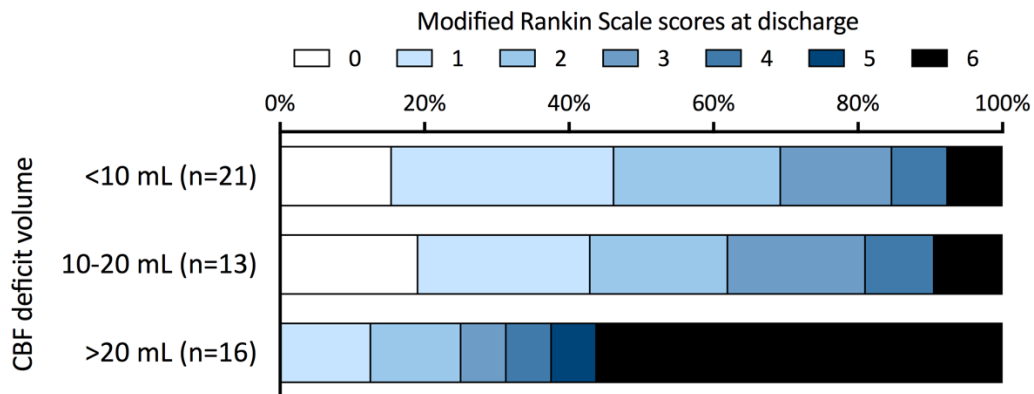


Abbildung 8. Klinisches Outcome stratifiziert nach Größe des zerebellären Perfusionsdefizites. Die *modified Rankin Scale* reicht von 0 = keine Symptome bis 6 = Tod. (aus Fabritius MP, ..., Kunz WG Stroke 2017)¹⁶

Ein Volumen von 22 mL, etwa 40% einer Kleinhirnhemisphäre entsprechend, bot 100% Sensitivität bei 90% Spezifität zur Klassifizierung der Ödementwicklung. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Volumen auch das klinische Outcome abschätzen lässt (siehe Abbildung 8). Bei Überschreiten von etwa 20 mL verstarb mehr als die Hälfte der Schlaganfallpatienten (*modified Rankin Scale Score* von 6). Diese wichtigen Erkenntnisse könnten in Zukunft für eine frühzeitige Triage von Patienten mit erhöhtem Risiko genutzt werden. Die frühzeitige Intervention könnte zur Senkung der Morbidität und Mortalität des malignen Kleinhirnödems in klinischen Studien getestet werden.

4.4. Crossed Cerebellar Diaschisis im Schlaganfall - Pathophysiologie und klinische Relevanz

(Teilprojekt 4: Kunz WG et al. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 2016)³³

Beim akuten ischämischen Schlaganfall bestehen neben dem betroffenen arteriellen Stromgebiet auch pathophysiologische Effekte auf Neurone anderer, funktionell verknüpfter Stromgebiete. Dieses Phänomen wurde bereits 1914 durch *Constantin von Monakow* beschrieben unter dem Begriff *Diaschisis* (aus dem Griechischen: "geschockt"). Dies bezieht sich darauf, dass funktionell verknüpfte Hirnareale außerhalb der Ischämie einen reduzierten elektrischen Input erhalten, was konsekutiv zu reduziertem Metabolismus und reduzierter Durchblutung führt.¹²

Durch die neu etablierten Techniken der CT Perfusion können nun solche *Diaschisis*-Phänomene auf die Durchblutung auch *live* beim akuten ischämischen Schlaganfall registriert werden.⁵⁷ Zum Beispiel zeigt sich bei Patienten mit akuter Mediaischämie in ca. 35% der Fälle eine reduzierte Perfusion des kontralateralen Kleinhirns (*Crossed Cerebellar Diaschisis, CCD*), welche sich funktionell über die starken Verbindungen des *Tractus cortico-ponto-cerebellaris* erklärt. In der klinischen CTP Befundung besteht hier die Gefahr der Fehlinterpretation dieses reduzierten Blutflusses als eine Ischämie des Kleinhirnes. Es ist jedoch bekannt, dass *Diaschisis*-Phänomene nicht zu einer finalen Infarzierung führen.¹² Andererseits gibt es noch keine Studienergebnisse, ob Patienten mit akuter CCD ein schlechteres klinisches Outcome besitzen als Patienten ohne Zeichen der akuten CCD.

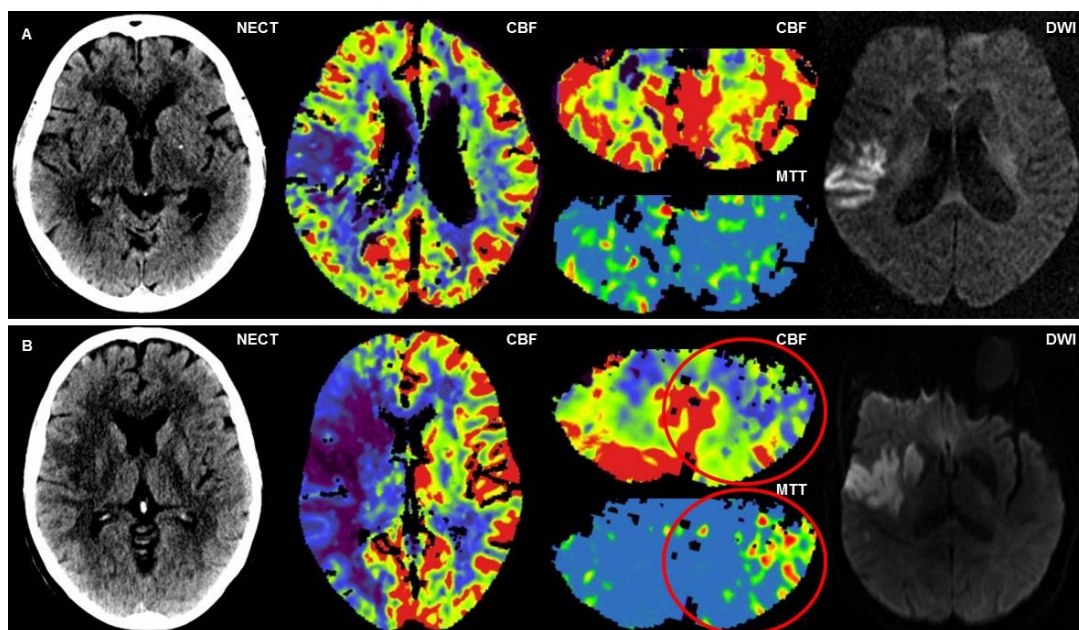


Abbildung 9. Patienten mit akuter Mediaischämie ohne (A) und mit Zeichen (B, rote Kreise) der *Crossed Cerebellar Diaschisis* (aus Kunz WG et al. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 2017)³³

Um die prognostische Relevanz des häufigen Befundes CCD in der CT Perfusion zu untersuchen, wurden 156 Patienten mit Mediaischämie bedingt durch proximalen Gefäßverschluss aus einer Kohorte von 1.644 Patienten ausgewählt. Die CTP Daten wurden von zwei erfahrenen Readern bezüglich des Vorhandenseins einer CCD-typischen Veränderung im Kleinhirn ausgewertet. Bei 54 Patienten (34,6 %) waren eindeutige Zeichen der CCD vorhanden. Diese Patienten zeigten deutlich größere Ischämien (siehe Abbildung 9). Um einen unabhängigen prädiktiven Wert der CCD auf das morphologische und klinische Outcome zu untersuchen, wurden lineare und binär logistische multivariable Regressionsanalysen verwendet. Die CCD in der Akutphase übte hier keinen Einfluss auf die Entwicklung von der Ischämie zum finalen Infarkt aus. Es zeigte sich dagegen ein Effekt der CCD auf die Entwicklung von hämorrhagischen Komplikationen.

Seit längerem besteht Unklarheit, ob die CCD ein reversibles oder irreversibles Phänomen ist. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich vermuten, dass die CCD reversibel sein kann, da wir bei vielen Patienten trotz Zeichen der CCD in der Akutphase ein perfektes Outcome ohne residuelles neurologisches Defizit beobachteten. Insgesamt ist die CCD ein häufiger Befund in der akuten Schlaganfalldiagnostik, sollte aber keinen Einfluss auf die akute Therapieentscheidung nehmen.

4.5. Thalamische Diaschisis im Schlaganfall - Bedeutung im Kontext der Therapieselektion

(Teilprojekt 5: Reidler P, ..., Kunz WG, Stroke 2018)⁴⁸

Der Thalamus ist ein wichtiges neuronales Drehkreuz mit Verbindungen durch thalamokortikale und kortikothalamische Bahnen.⁸ Die Gefäßversorgung des Thalamus entspringt überwiegend aus den Perforatoren der Arteria cerebri posterior. Somit ist eine Beteiligung des Thalamus bei einer Ischämie des Stromgebietes der Arteria cerebri media nicht zu erwarten. Dennoch detektierten frühe Studien eine Hypoperfusion des ipsilateralen Thalamus bei Patienten mit Mediaischämie.⁵⁰ Dieses Phänomen der thalamischen *Diaschisis* wurde in der klinisch verwendeten CT Perfusionsbildgebung bisher noch nicht wissenschaftlich betrachtet (siehe Abbildung 10).

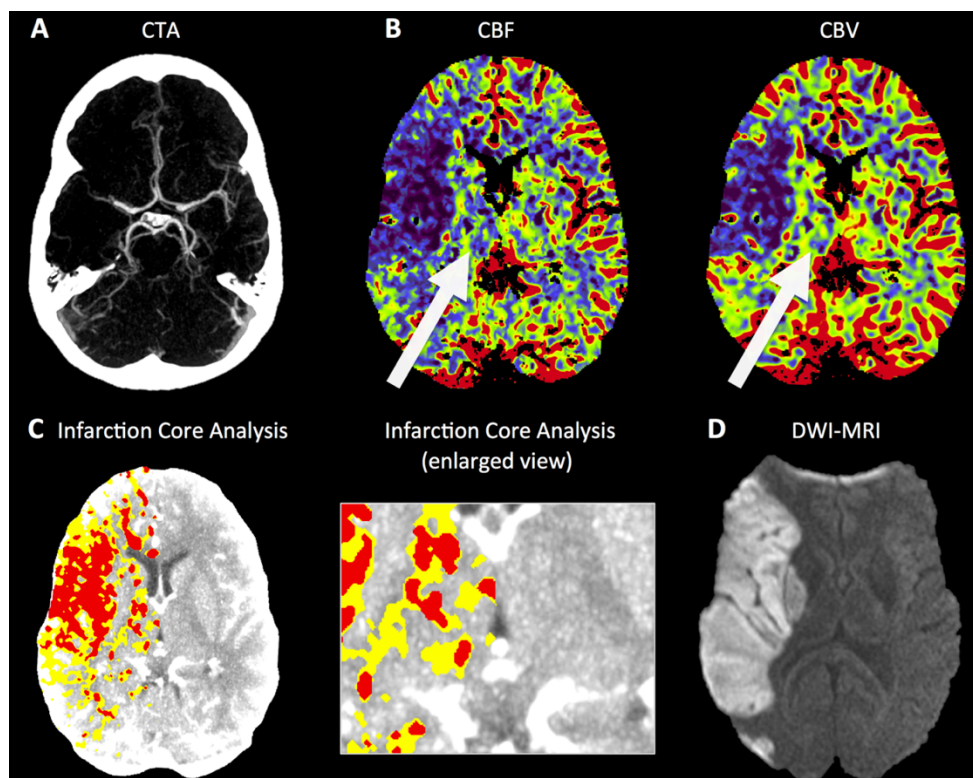


Abbildung 10. Fehlklassifikation der thalamischen *Diaschisis* als Infarktkern in der CT Perfusion (aus Reidler P, ..., Kunz WG Stroke 2018)⁴⁸

In einem Kollektiv von 124 Patienten mit Mediaischämie durch proximalen Gefäßverschluss konnten Zeichen der thalamischen *Diaschisis* bei 25 Patienten (20%) beobachtet werden. Bei keinem Patienten führte die thalamische Hypoperfusion in der CT Perfusion zu einem finalen Infarkt. Besonders häufig war diese Form der *Diaschisis*, wenn die Mediaischämie eine Beteiligung der Basalganglien zeigte. In dieser Studie zeigte sich ein gehäuftes Auftreten gemeinsam mit Ischämien des Nucleus caudatus (C), der Capsula interna (IC) und des Nucleus lentiformis (L); eingeteilt anhand der Topographie des ASPECT Score (siehe Tabelle 3).

	Overall (N=124)	ITD- (n=99)	ITD+ (n=25)	p value
ASPECTS region				
M1	97 (78.2%)	73 (73.7%)	24 (96.0%)	0.016 a
M2	106 (85.5%)	82 (82.8%)	24 (96.0%)	0.119 b
M3	80 (64.5%)	61 (61.6%)	19 (76.0%)	0.179 a
M4	96 (77.4%)	74 (74.7%)	22 (88.0%)	0.157 a
M5	108 (87.1%)	84 (84.8%)	24 (96.0%)	0.190 b
M6	86 (69.4%)	64 (64.6%)	22 (88.0%)	0.024 a
C	47 (38.2%)	30 (30.6%)	17 (68.0%)	<0.001 a*
I	100 (80.6%)	76 (76.8%)	24 (96.0%)	0.044 b
IC	43 (35.2%)	26 (26.5%)	17 (70.8%)	<0.001 a*
L	53 (42.7%)	34 (34.3%)	19 (76.0%)	<0.001 a*
CCD	43 (34.7%)	29 (29.3%)	14 (56.0%)	0.012 a

Tabelle 3. Topographische Beteiligung der Mediaischämie und Häufigkeit der thalamischen *Diaschisis* (aus Reidler P, ..., Kunz WG Stroke 2018)⁴⁸

Der Thalamus ist in der anatomischen Lokalisation den Basalganglien sehr nahe. Aus diesem Grund testeten wir, ob die thalamische Hypoperfusion im Sinne einer *Diaschisis* von automatisierter Software zu dem Volumen des Infarktkernes beiträgt. Es zeigte sich, dass der Thalamus hierbei fälschlicherweise mit als Infarktkern klassifiziert wird (siehe Abbildung 10). Dies hat unmittelbare klinische Relevanz, da aufgrund neuester Studien zur Thrombektomie im Zeitfenster nach 6 Stunden die Größe des Infarktkernes als Cut-Off für die Therapieselektion Anwendung findet.^{2, 44} Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Konstellation die CT Perfusion mit dem höchsten Evidenzgrad durch die 2018 AHA/ASA Leitlinien zur Therapieselektion empfohlen wird,⁴⁷ sollten die Hersteller der Perfusionsauswertungen diesen pathophysiologischen Aspekt berücksichtigen. Die thalamische Hypoperfusion entspricht nämlich keiner echten Ischämie, sondern der thalamischen *Diaschisis*.

5. Kosten-Effektivitäts-Analyse der endovaskulären Thrombektomie

5.1. Implementierung der endovaskulären Thrombektomie als neue Therapie des akuten Schlaganfalls - Analyse der Kosten-Effektivität

(Teilprojekt 6: Kunz WG et al. Stroke 2016; Kunz WG et al. Letter to the Editor Stroke 2017)^{30, 34}

Im Dezember 2014 wurde die erste erfolgreiche randomisierte Studie zur EVT, MR CLEAN,⁵ im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. In den darauffolgenden Monaten wurden vier weitere Studien zur EVT im selben Journal publiziert (ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT PRIME). Kurz darauf wurde die EVT zum neuen *Standard of Care* (Evidenzlevel A) in den Leitlinien der AHA/ASA definiert.⁴⁶ In einer Meta-Analyse dieser fünf Studien zeigte sich ein überragender Therapieeffekt mit einer *Number Needed to Treat* von 2,6.¹⁹ Die nächste große Herausforderung nach diesen positiven Studien ist eine weitflächige und zeitnahe Implementierung der EVT. Hierfür sind neben der Infrastruktur auch gesundheitsökonomische Beurteilungen relevant.

Das *Health Technology Assessment (HTA)* bezeichnet den Prozess der systematischen Evaluation von neuen medizinischen Verfahren gegenüber dem bisherigen *Standard of Care*. Im Falle des ischämischen Schlaganfalles entsprach dies der IVT. Hierfür werden Kosten-Effektivitäts-Analysen genutzt, die eine langfristige Modellierung der Kosten und der Effektivität für eine große Patientengruppe verwenden. Die Effektivität wird hierbei anhand der *Quality-Adjusted Life Years (QALY)* bewertet, wie durch das *First Panel*⁶⁰ und *Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine*⁵¹ im internationalen Konsensus durch HTA-Experten 1996 bzw. 2016 bestätigt. Das QALY berücksichtigt neben der Lebensdauer auch die Lebensqualität (*Quality of Life, QOL*), welche zwischen 0 (Tod) und 1 (perfekte QOL) definiert wird.

Für den gesundheitsökonomischen Vergleich von zwei (oder mehreren) medizinischen Verfahren wird das Maß der *Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)* (siehe Formel) genutzt. Es wird die Differenz der Kosten von Verfahren A minus B in Verhältnis gesetzt mit der Differenz der QALYs von Verfahren A minus B. Der ICER kann positiv oder negativ ausfallen, je nach Konstellation im Zähler (Kosten) und Nenner (QALYs).

$$ICER = \frac{Cost\ A - Cost\ B}{QALYs\ A - QALYs\ B}$$

Die Ergebnisse dieser Berechnung können am Einfachsten auf der *Cost-Effectiveness Plane* eingeordnet werden (Abbildung 11). Sollten die Kosten von Verfahren A kleiner sein aber die QALYs von Verfahren A höher, wird das Verfahren als *Dominant* eingestuft, es ist besser und billiger (rechter

unterer Quadrant in Abbildung 11). Umgekehrt kann ein Verfahren schlechter und teurer sein, in dem Fall wird das Verfahren als *Dominated* eingestuft (linker oberer Quadrant in Abbildung 11).

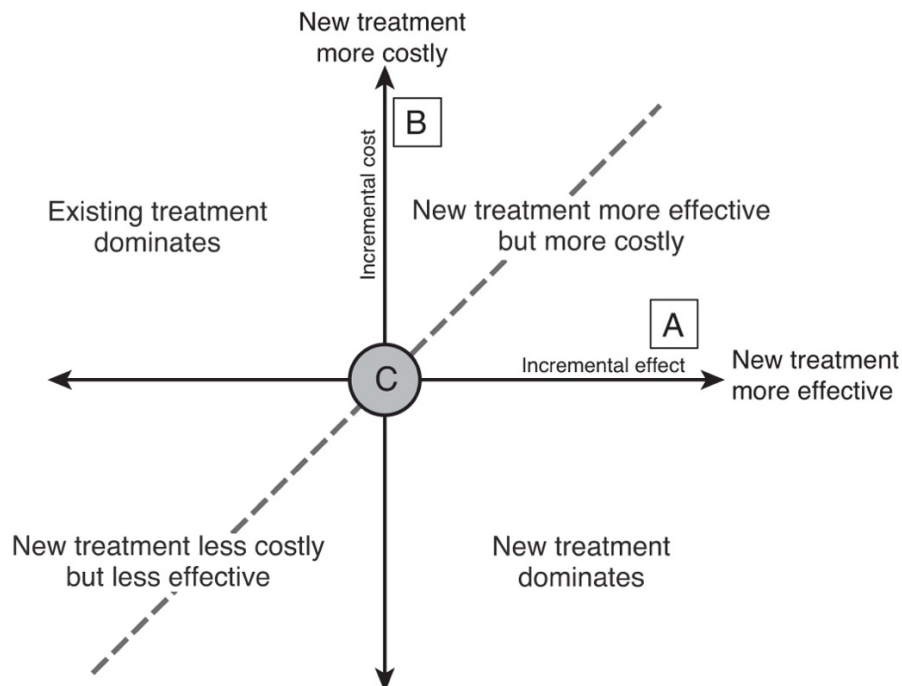


Abbildung 11. Die *Cost-Effectiveness Plane* zur Einordnung der Kosten-Effektivität von zwei Verfahren
Die gestrichelte Linie repräsentiert den *Willingness-to-Pay Threshold*. (aus Gray AM et al. Applied Methods in Cost-Effectiveness Analysis in Health Care, Oxford University Press 2011)²⁰

Ein interessanter Vergleich ergibt sich, wenn ein Verfahren teurer aber besser ist (rechts oberer Quadrant in Abbildung 11) oder billiger aber schlechter (links unterer Quadrant in Abbildung 11). In diesen Fällen orientiert man sich im HTA an den sogenannten *Willingness-to-Pay Thresholds*. Für die Vereinigten Staaten von Amerika werden hier heutzutage ca. 100.000 US Dollar pro QALY als Richtwert angesehen.⁴² Diese *Thresholds* sind je nach Gesundheitssystem und Land individuell.

Im Falle der endovaskulären Schlaganfall-Thrombektomie (EVT), die nach Studienlage zusätzlich zur intravenösen Thrombolyse (IVT) durchgeführt wird, ergeben sich somit in der akuten Phase der Behandlung zusätzliche Kosten. Diese bestehen aus Material der Katheter (*Stent-Retriever*) sowie intrastrukturellen Ressourcen (*Angio-Suite*) und personellen Ressourcen (*Interventionalist*). Seit den erfolgreichen EVT Studien ist bekannt, dass das Outcome der Schlaganfallpatienten durch die EVT aber deutlich verbessert wird, die Patienten somit mehr QALYs erhalten.

Neben den akuten Behandlungskosten fallen bei Schlaganfallpatienten auch langfristige Kosten an, z.B. der neurologischen und internistischen Nachbehandlungen, der Pflegekosten, oder z.B. der Kosten für einen wiederholten Schlaganfall. Gerade um diese Gesamtkosten und die gesamten QALYs abzuschätzen ist eine Simulation notwendig. Für ein Modell wird ein Entscheidungsbaum (siehe Abbildung 12) benötigt sowie zahlreiche *Model Input Parameters*. Diese Daten müssen evidenz-basiert

und aus der aktuellen Literatur erhoben sein. Für das klinische Outcome der Patienten nach EVT zur Aufteilung in *Health States* wurde in dieser Studie die Meta-Analyse der fünf randomisierten Studien für den *Model Input* genutzt.¹⁹

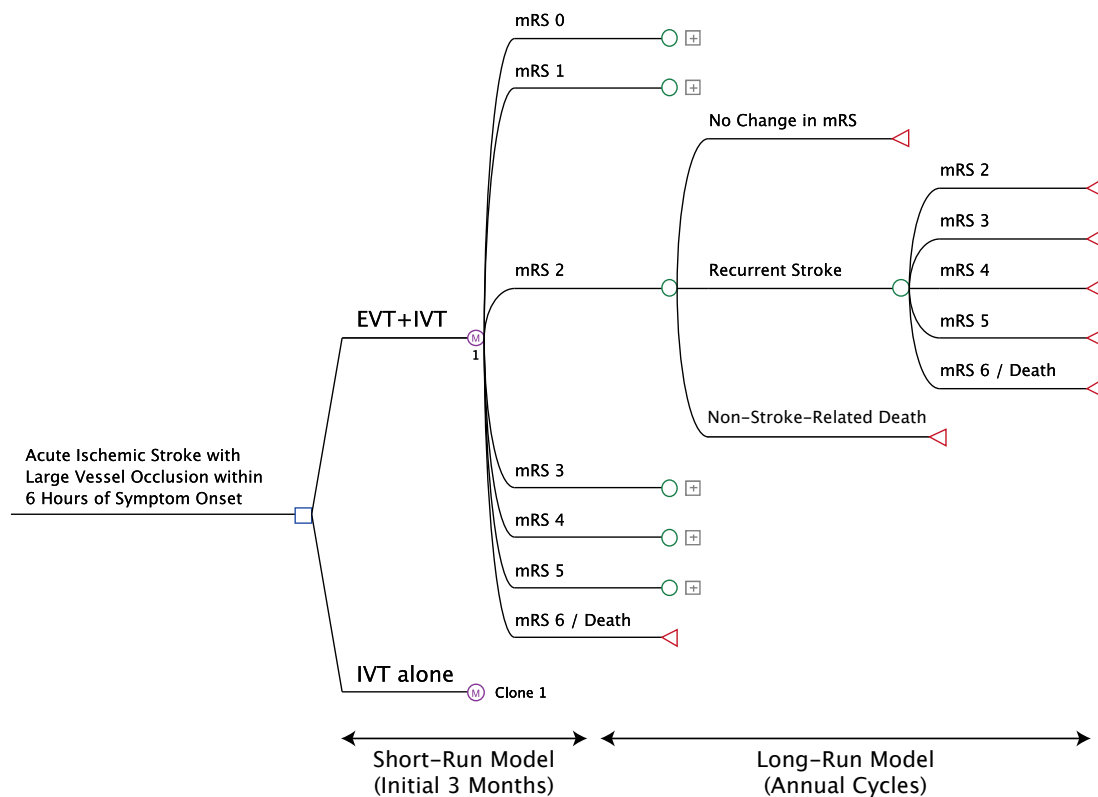


Abbildung 12. Struktur des Entscheidungsbaumes

Patienten treten in das Modell bei Krankenhausaufnahme bezüglich akuten ischämischen Schlaganfall ein. Diese erhalten dann randomisiert entweder die Therapie EVT und IVT oder nur IVT. Anhand ihres Outcomes nach 3 Monaten an der validierten *modified Rankin Scale (mRS)* werden die Patienten in verschiedene *Health States* eingeteilt. In folgenden jährlichen Zyklen können die Patienten entweder im selben *Health State* bleiben, einen erneuten Schlaganfall erleiden und sich verschlechtern, oder an anderen Krankheiten versterben. □ *decision node*, ○ *chance node*, ◁ *terminal node*, and M *Markov node*. Die Modellstruktur des Therapiearmes IVT ist identisch mit EVT+IVT (Clone 1).

(aus Kunz WG et al. Stroke 2016)³⁰

Bei den *Model Input Parameters* muss neben dem mittleren Wert auch ein Maß der Streuung verwendet werden, um die Unsicherheit des Modells abzuschätzen. Für diese probabilistische Sensitivitätsanalyse wurde die sogenannte *Monte Carlo*-Simulation angewendet. Pro Parameter werden hierbei *Probability Density Functions* zugeordnet, die es erlauben den Parametern in den wiederholenden, z.B. jährlichen Zyklen immer andere Werte nach dieser Funktion zu vergeben. Insgesamt wurden 10.000 *Monte Carlo*-Simulationen gerechnet. Dabei zeigt sich der Ansatz EVT+IVT im Vergleich zur alleinigen IVT kosten-effektiv mit einem ICER von 3.110 US Dollar pro QALY in 100% der Simulationen (siehe Abbildung 7 links, Total). Im Schnitt erhielten die Patienten mit EVT+IVT einen Zuwachs von 1,59 QALYs. Interessanter Bestandteil dieser Studie war die Analyse von Subgruppen

(siehe Abbildung 13): Klinische Symptomatik (*National Institutes of Health Stroke Scale*), Zeit seit Beginn der Symptome (*Time from Symptom Onset*), Infarktdemarkierung (*ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score*) und Verschlusslokalisation (*Occlusion Location*).

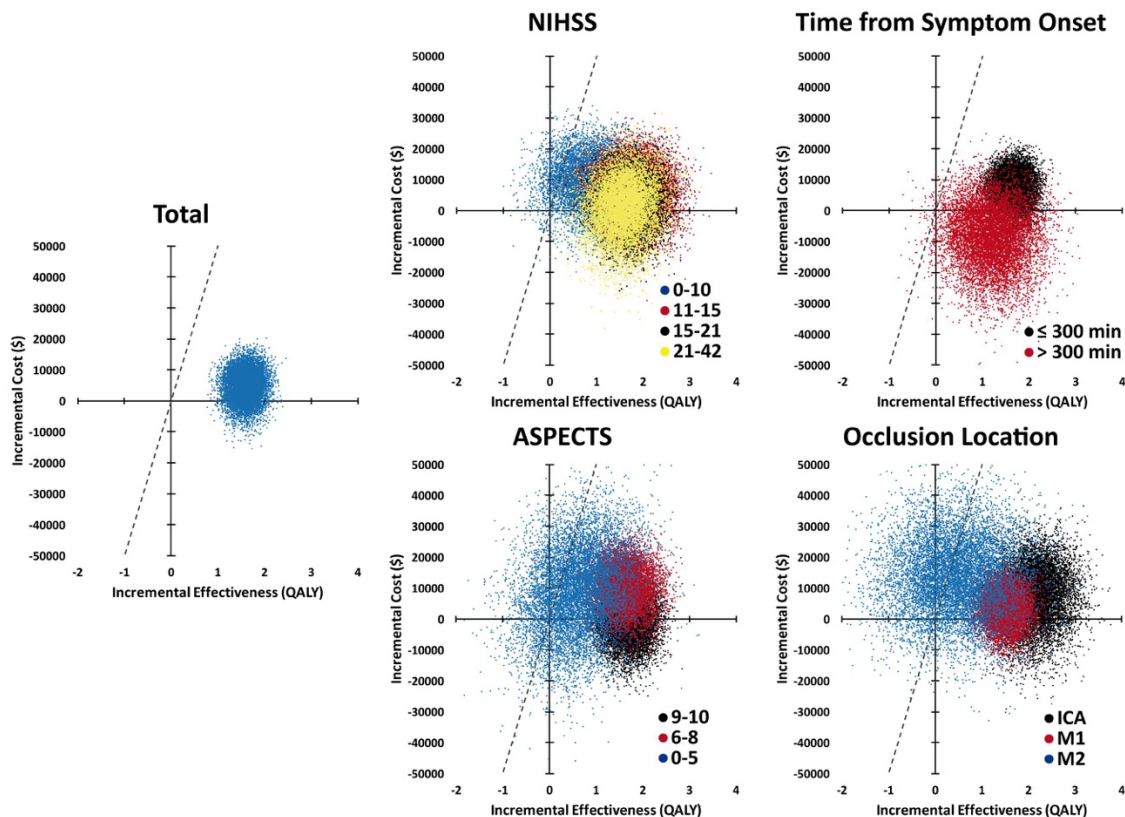


Abbildung 13. Probabilistische Sensitivitätsanalyse der EVT+IVT versus IVT in Subgruppen

Der Therapieansatz EVT+IVT versus IVT wurde mittels probabilistischen Sensitivitätsanalysen gesamt (Total) und nach Subgruppen untersucht. Die *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS, Mitte oben) beschreibt die Ausprägung der neurologischen Symptome bei Aufnahme. Der NIHSS und die Zeit seit Symptombeginn nehmen keinen negativen Einfluss auf die Kosten-Effektivität. Dahingegen zeigte sich in Subgruppen der Infarktdemarkierung (*ASPECTS*, 0-5, blau) und der Verschlusslokalisation (*Occlusion Location*, M2, blau) die Kosten-Effektivität eingeschränkt. Viele Simulationen überschreiten in diesen Subgruppen den *Willingness-to-Pay Threshold* (gestrichelte Linie).

(aus Kunz WG et al. Stroke 2016)³⁰

Eine Kosten-Effektivität der EVT+IVT konnte in beinahe allen Subgruppen festgestellt werden. Lediglich in den Subgruppen mit fortgeschrittener Infarktdemarkierung (*ASPECTS*, 0-5) und der distalen Verschlusslokalisation (*Occlusion Location*, M2) zeigte sich die EVT+IVT gegenüber der IVT nicht sicher kosten-effektiv bei nur 76% bzw. 59% positiver Simulationen. Ausgenommen dieser zwei kleinen Subgruppen, kann diese Studie jedoch die Kosten-Effektivität der EVT für eine weitflächige Anwendung mit sehr großer Sicherheit bestätigen.

Diese Studie wurde bereits in einem systematischen Review aufgenommen,⁵⁵ welche sich wie diese Studie auf älteren Kostendaten beruhte. Die randomisierte Studie SWIFT PRIME zur EVT hatte zwischenzeitlich *live* erhobene Kostendaten aus ihrem Studienregister veröffentlicht,⁵⁶ welche sich im

Schnitt auf das etwa Doppelte belaufen. In einem Letter to the Editor wurde auf diesen Umstand aufmerksam gemacht.³⁴ Basiert man die Berechnungen auf diesen neuen Kostendaten, zeigt sich die EVT nicht nur kosten-effektiv, sondern sogar langfristig kostensparend. Aufgrund dieser Erkenntnisse muss aus gesundheitsökonomischer Sicht eine Implementation der EVT gefördert werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AHA/ASA	American Heart Association / American Stroke Association
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score
CBF	Cerebral Blood Flow (Cerebraler Blutfluss)
CCD	Crossed Cerebellar Diaschisis
CEA	Cost-Effectiveness Analysis (Kosten-Effektivitäts-Analyse)
CT	Computertomographie
CTA	CT Angiographie
CTP	CT Perfusion
CVST	Cerebral Venous Sinus Thrombosis (Zerebrale Venen- und Sinusthrombose)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EVT	Endovaskuläre Thrombektomie
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IVT	Intravenöse Thrombolyse
mRS	modified Rankin Scale
MRA	MR Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCT	Non-contrast CT (natives CT)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
QALY	Quality-Adjusted Life Year (Qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Clinical Trial
ROC	Receiver Operating Characteristics
waveletCTA	Wavelet-basiertes Angiographisches Rekonstruktionsverfahren der CTP

7. Literaturverzeichnis

1. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41
2. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018
3. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol*. 1973;46:148-149
4. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674
5. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20
6. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain*. 2011;134:3408-3416
7. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016
8. Briggs F, Usrey WM. Emerging views of corticothalamic function. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18:403-407
9. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893-903
10. Campbell BC, Christensen S, Parsons MW, Churilov L, Desmond PM, Barber PA, et al. Advanced imaging improves prediction of hemorrhage after stroke thrombolysis. *Ann Neurol*. 2013;73:510-519
11. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018
12. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain*. 2014;137:2408-2422
13. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:904-913
14. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:581-641
15. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol*. 2008;7:951-964
16. Fabritius MP, Thierfelder KM, Meinel FG, Othman AE, Dorn F, Sabel BO, et al. Early Imaging Prediction of Malignant Cerebellar Edema Development in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017
17. Gonzalez RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain". *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:728-735
18. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030
19. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-1731
20. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare. *Oxford University Press*. 2011:12
21. Group TNiNDaSr-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587
22. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke*. 2002;34:71-76
23. Havla L, Thierfelder KM, Beyer SE, Sommer WH, Dietrich O. Wavelet-based calculation of cerebral angiographic data from time-resolved CT perfusion acquisitions. *Eur Radiol*. 2015;25:2354-2361
24. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933-944
25. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010;255:142-153

26. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947
27. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306
28. Juttler E, Schweickert S, Ringleb PA, Huttner HB, Kohrmann M, Aschoff A. Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: experience in 56 patients. *Stroke*. 2009;40:3060-3066
29. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:914-923
30. Kunz WG, Hunink MG, Sommer WH, Beyer SE, Meinel FG, Dorn F, et al. Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective. *Stroke*. 2016;47:2797-2804
31. Kunz WG, Schuler F, Sommer WH, Fabritius MP, Havla L, Meinel FG, et al. Wavelet-Based Angiographic Reconstruction of Computed Tomography Perfusion Data: Diagnostic Value in Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Invest Radiol*. 2017;52:302-309
32. Kunz WG, Sommer WH, Havla L, Dorn F, Meinel FG, Dietrich O, et al. Detection of single-phase CTA occult vessel occlusions in acute ischemic stroke using CT perfusion-based wavelet-transformed angiography. *Eur Radiol*. 2017;27:2657-2664
33. Kunz WG, Sommer WH, Hohne C, Fabritius MP, Schuler F, Dorn F, et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute ischemic stroke: Impact on morphologic and functional outcome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;271678X16686594
34. Kunz WG, Thierfelder KM, Hunink MG. Letter by Kunz et al Regarding Article, „Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness of Rapid Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke“. *Stroke*. 2017
35. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34:2279-2284
36. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Muller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:728-735
37. Menon BK, O'Brien B, Bivard A, Spratt NJ, Demchuk AM, Miteff F, et al. Assessment of leptomeningeal collaterals using dynamic CT angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:365-371
38. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. 2015;275:510-520
39. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014;45:1053-1058
40. Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017;88:2123-2127
41. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360
42. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014;371:796-797
43. Nichols MT, N.; Luengo-Fernandez, R.; Leal, J.; Gray, A.; Scarborough, P.; Rayner, M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. *European Heart Network*. 2012
44. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2017
45. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2005;58:672-679
46. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020-3035
47. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018
48. Reidler P, Thierfelder KM, Fabritius MP, Sommer WH, Meinel FG, Dorn F, et al. Thalamic Diaschisis in Acute Ischemic Stroke: Occurrence, Perfusion Characteristics and Impact on Outcome. *Stroke*. 2018

49. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stinge R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42:1775-1777
50. Sakashita Y, Matsuda H, Kakuda K, Takamori M. Hypoperfusion and vasoreactivity in the thalamus and cerebellum after stroke. *Stroke*. 1993;24:84-87
51. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316:1093-1103
52. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-1192
53. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37:263-266
54. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295
55. Sevrick LK, Ghali S, Hill MD, Danthurebandara V, Lorenzetti DL, Noseworthy T, et al. Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness of Rapid Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017
56. Shireman TI, Wang K, Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, et al. Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Results From the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2017;48:379-387
57. Sommer WH, Bollwein C, Thierfelder KM, Baumann A, Janssen H, Ertl-Wagner B, et al. Crossed cerebellar diaschisis in patients with acute middle cerebral artery infarction: Occurrence and perfusion characteristics. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:743-754
58. Tomandl BF, Klotz E, Handschu R, Stemper B, Reinhardt F, Huk WJ, et al. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics*. 2003;23:565-592
59. von Kummer R, Allen KL, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997;205:327-333
60. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276:1253-1258
61. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1222-1238
62. Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W. Role of CT angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke*. 1998;29:935-938
63. Wintermark M, Luby M, Bornstein NM, Demchuk A, Fiehler J, Kudo K, et al. International survey of acute stroke imaging used to make revascularization treatment decisions. *Int J Stroke*. 2015;10:759-762

8. Publikationsverzeichnis des kumulativen Habilitationsprojektes

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (*kumulativer Journal Impact Factor: 41,12*)

1. Reidler P*, Thierfelder KM*, Fabritius MP, Sommer WH, Meinel FG, Dorn F, Wollenweber FA, Duering M, **Kunz WG**. (*contributed equally)
Thalamic Diaschisis in Acute Ischemic Stroke: Occurrence, Perfusion Characteristics and Impact on Outcome. **Stroke**. Accepted 2018 Feb 15
Journal Impact Factor: 6,03
2. **Kunz WG***, Patzig M*, Crispin A, Stahl R, Reiser MF, Notohamiprodjo M. (*contributed equally) The Value of Supine Chest X-ray in the Diagnosis of Pneumonia in the Basal Lung Zones. **Academic Radiology**. Accepted 2018 Jan 28
Journal Impact Factor: 2,13
3. **Kunz WG**, Sommer WH, Höhne C, Fabritius MP, Schuler F, Dorn F, Othman AE, Meinel FG, von Baumgarten L, Reiser MF, Ertl-Wagner B, Thierfelder KM.
Crossed cerebellar diaschisis in acute ischemic stroke: Impact on morphologic and functional outcome. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**. 2017 Nov;37(11):3615-3624.
Journal Impact Factor: 5,08
4. **Kunz WG**, Jungblut LM, Kazmierczak PM, Vettermann FJ, Bollenbacher A, Tonn JC, Schichor C, Rominger A, Albert NL, Bartenstein P, Reiser MF, Cyran CC.
Improved Detection of Transosseous Meningiomas Using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Compared with Contrast-Enhanced MRI. **Journal of Nuclear Medicine**. 2017 Oct;58(10):1580-1587.
Journal Impact Factor: 6,65
5. Fabritius MP, Thierfelder KM, Meinel FG, Othman AE, Dorn F, Sabel BO, Scheffler P, Ertl-Wagner B, Sommer WH, **Kunz WG**.
Early Imaging Prediction of Malignant Cerebellar Edema Development in Acute Ischemic Stroke. **Stroke**. 2017 Sep;48(9):2597-2600.
Journal Impact Factor: 6,03
6. **Kunz WG**, Sommer WH, Havla L, Dorn F, Meinel FG, Dietrich O, Buchholz G, Ertl-Wagner B, Thierfelder KM.
Detection of single-phase CTA occult vessel occlusions in acute ischemic stroke using CT perfusion-based wavelet-transformed angiography.
European Radiology. 2017 Jun;27(6):2657-2664.
Journal Impact Factor: 3,97
7. **Kunz WG**, Schuler F, Sommer WH, Fabritius MP, Havla L, Meinel FG, Reiser MF, Ertl-Wagner B, Thierfelder KM.
Wavelet-Based Angiographic Reconstruction of Computed Tomography Perfusion Data: Diagnostic Value in Cerebral Venous Sinus Thrombosis.
Investigative Radiology. 2017 May;52(5):302-309.
Journal Impact Factor: 5,20
8. **Kunz WG**, Hunink MG, Sommer WH, Beyer SE, Meinel FG, Dorn F, Wirth S, Reiser MF, Ertl-Wagner B, Thierfelder KM.
Cost-Effectiveness of Endovascular Stroke Therapy: A Patient Subgroup Analysis From a US Healthcare Perspective. **Stroke**. 2016 Nov;47(11):2797-2804.
Journal Impact Factor: 6,03

Originalarbeiten als Koautor (kumulativer Journal Impact Factor: 22,43)

1. Afat S, Brockmann C, Nikoubashman O, Müller M, Thierfelder KM, **Kunz WG**, Haberland U, Brockmann MA, Nikolaou K, Wiesmann M, Othman AE.
Diagnostic performance of different perfusion algorithms for the detection of angiographical spasm. *Journal of Neuroradiology*. 2018 Feb 2; pii: S0150
Journal Impact Factor: 2,53
2. Eschbach RS, Kazmierczak PM, Heimer MH, Todica A, Hirner-Eppeneder H, Schneider MJ, Keinrath G, Solyanik O, Olivier J, **Kunz WG**, Reiser MF, Bartenstein P, Ricke J, Cyran CC.
18F-FDG-PET/CT and Diffusion-Weighted MRI for Monitoring a BRAF and CDK 4/6 Inhibitor Combination Therapy in a Murine Model of Human Melanoma. *Cancer Imaging*. 2018 Jan 18;18(1):2.
Journal Impact Factor: 2,40
3. Storz C, Kolb M, Kim JH, Weiss J, **Kunz WG**, Nikolaou K, Bamberg F, Othman AE.
Impact of Radiation Dose Reduction in Abdominal Computed Tomography on Diagnostic Accuracy and Diagnostic Performance in Patients with Suspected Appendicitis: An Intraindividual Comparison. *Academic Radiology*. 2017 Nov 23. pii: S1076-6332(17)30401-4.
Journal Impact Factor: 2,13
4. Sabel BO, Plum JL, Kneidinger N, Leuschner G, Koletzko L, Raziorrouh, B, Schinner R, **Kunz WG**, Thierfelder KM, Sommer WH, Meinel FG.
Structured reporting of CT examinations in acute pulmonary embolism. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017 May - Jun;11(3):188-195.
Journal Impact Factor: 3,19
5. Meinel FG, Wichmann JL, Schoepf UJ, Pugliese F, Ebersberger U, Lo GG, Choe YH, Wang Y, Tesche C, Segreto S, **Kunz WG**, Thierfelder KM, Bamberg F, De Cecco CN. Global quantification of left ventricular myocardial perfusion at dynamic CT imaging: Prognostic value. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017 Jan - Feb;11(1):16-24.
Journal Impact Factor: 3,19
6. Thierfelder KM, Sommer WH, Ertl-Wagner B, Beyer SE, Meinel FG, **Kunz WG**, Buchholz G, Reiser MF, Janssen H.
Prediction of Stent-Retriever Thrombectomy Outcomes by Dynamic Multidetector CT Angiography in Patients with Acute Carotid T or MCA Occlusions. *American Journal of Neuroradiology*. 2016 Jul;37(7):1296-302.
Journal Impact Factor: 3,55
7. Anz D, Mueller W, Golic M, **Kunz WG**, Rapp M, Koelzer VH, Ellermeier J, Ellwart JW, Schnurr M, Bourquin C, Endres S.
CD103 is a hallmark of tumor-infiltrating regulatory T cells. *International Journal of Cancer*. 2011 Nov 15;129(10):2417-26.
Journal Impact Factor: 5,44

Sonstige Veröffentlichungen (kumulativer Journal Impact Factor: 6,03)

1. **Kunz WG**, Hunink MG, Thierfelder KM.
Letter by Kunz et al. Regarding Article, "Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness of Rapid Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke".
Stroke. 2017 Oct;48(10):e310.
Journal Impact Factor: 6,03

Kasuistiken / Case Reports (kumulativer Journal Impact Factor: 5,46)

1. Froelich MF, Sommer WH, **Kunz WG**.
Koinzidenz der cryptogen organisierten Pneumonie und der perihepatischen Splenose - eine seltene Differenzialdiagnose zum metastasierten lepidischen Bronchialkarzinom.
RöFo. Accepted 2018 Feb 8
Journal Impact Factor: 1,42
2. Fabritius MP, Kazmierczak PM, Thierfelder KM, **Kunz WG**.
Reversal of CT hypodensity in chronic ischemic stroke: A different kind of fogging. **Clinical Neuroradiology**. 2017 Sep;27(3):383-384.
Journal Impact Factor: 2,62
3. **Kunz WG**, Paprottka PM, Reichelt A.
Segmentale Arterielle Mediolyse (SAM) - Eine seltene Differenzialdiagnose multipler Viszeralaneurysmen. **RöFo**. 2016 Jul;188(7):687-9.
Journal Impact Factor: 1,42

9. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Titel/Name	Dr. med. Wolfgang Gerhard Kunz
Email	wolfgang.kunz@med.lmu.de
Geburtsdatum/-ort	3. Juli 1987 in Baden-Baden, Deutschland

Facharztausbildung

Seit 07/2014	Klinik und Poliklinik für Radiologie Ludwig-Maximilians-Universität München
Wissenschaftliche Schwerpunkte	CT Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls Kosten-Effektivität der endovaskulären Thrombektomie Onkologische Bildgebung (Mitglied des Studienzentrums, GCP-Training, ESOI-EORTC-Zertifizierung für RECIST1.1)

Promotion

10/2017	Abteilung für Klinische Pharmakologie Ludwig-Maximilians-Universität München <i>The Role of the Chemokine CCL22 in the Interaction of Dendritic Cells and Regulatory T Cells</i>
03/2011 – 04/2011	Forschungsaufenthalt am Immune Disease Institute Harvard Medical School, Boston, USA

Medizinstudium

10/2007 – 06/2014	Ludwig-Maximilians-Universität München (Note: 1,3)
-------------------	--

Stipendien & Preise

11/2017	Gustav-Bucky-Preis 2017
09/2017	RSNA Trainee Research Prize 2017 in der Kategorie: "Health Service, Policy and Research"
09/2017	DRG Reisestipendium der Rajewsky-Stiftung
12/2016	ECR Invest in the Youth 2017
10/2016	RSNA Trainee Research Prize 2016 in den beiden Kategorien: "Health Service, Policy and Research" & "Nuclear Medicine"
04/2013	ERASMUS-Stipendium (Université Paris 7 Diderot)
06/2012	MeCuM-Studierenden Exzellenz Programm (PJ-Förderung), Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
05/2012	Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Bilateraler Austausch mit der Jimma University in Äthiopien
03/2010	Friedrich-Naumann-Stiftung, Vollstipendium des Bundesministerium für Bildung und Forschung
02/2010	Förderprogramm für Forschung und Lehre, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
06/2006	Abiturpreis der Deutschen Physikalischen Gesellschaft

Eingeworbene Drittmittel als Hauptantragsteller

03/2018	Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 10.120 €
07/2017	Förderprogramm für Forschung und Lehre (FöFoLe); 49.303 €

Internationale Erfahrung

02/2018 – 05/2018	Forschungsaufenthalt an der University of Calgary, CAN
03/2016	Erasmus Winter School, Erasmus MC, Rotterdam, NL Advanced Topics in Medical Decision Making
10/2013 – 01/2014	Hôpital Bichât, Université Paris 7, FR
07/2013 – 09/2013	Weill Cornell Medical College, New York City, USA Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dept. of Radiology
05/2013 – 07/2013	University of Cincinnati, Cincinnati, USA
10/2012	Jimma University, ETH
09/2012	Shanghai East Hospital, Tongji University, CHN
08/2012	Addenbrooke's Hospital, Cambridge University, UK

Zivildienst

06/2006 – 03/2007	Laser-Forschungslabor, Ludwig-Maximilians-Universität
-------------------	---

Gymnasium

09/1997 – 06/2006	Rupprecht Gymnasium München (Note: 1,3)
-------------------	---

Kongressteilnahmen

5T STROKE 2018, Banff, CAN
Radiological Society of North America, Annual Meeting 2015-2017, Chicago, USA
European Congress of Radiology 2015-2017, Wien, AUT
Deutscher Röntgenkongress 2015, 2017 & 2018, Hamburg & Leipzig
Oncologic Imaging Course 2015-2017, Dubrovnik, CRO
Workshops zur Beurteilung des onkologischen Therapieansprechens
9. & 10. Internationales Symposium zur Multislice-CT, Garmisch-Partenkirchen
Mitglied des Organisationskomitees, Entwurf von film-reading sessions, Plenarvortrag
ESOI-EORTC Autumn Meeting 2016, Rom, ITA & 2017, Barcelona, ESP
Mitglied des Organisationskomitees, Entwurf von Workshops

Mitgliedschaften

Deutsche Röntgengesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie, European Society of Radiology, European Society of Oncologic Imaging, Radiological Society of North America

Reviewertätigkeit

Neurology, Stroke, Investigative Radiology, European Radiology, Scientific Reports, Cancer Imaging

10. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem aktuellen und meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian F. Reiser, bedanken. Sie haben meine wissenschaftlichen Aktivitäten jederzeit unterstützt und mir außergewöhnliche personelle und technische Rahmenbedingungen zur Verfügung gestellt.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Wirt.-Inform. Kolja M. Thierfelder, der meine wissenschaftliche Entwicklung in der klinischen Forschung maßgeblich gefördert hat. Durch eine ausserordentlich dynamische Kollaboration konnten wir zahlreiche gemeinsame Projekte schnell verwirklichen. Er hat meine wissenschaftliche Herangehensweise mit stetem Blick auf die klinische Relevanz und Anwendung unserer Fragestellungen fundamental beeinflusst. Diese Zusammenarbeit hat in besonderem Maße zum Gelingen des Habilitationsprojektes beigetragen.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. med. Wieland H. Sommer, MPH und Frau Prof. Myriam G. Hunink, PhD, zu besonderem Dank verpflichtet. Sie haben mir den Einstieg in das Feld der Kosten-Effektivitäts-Analysen ermöglicht, welchem ich eine deutlich zunehmende Bedeutung in Zukunft beimesse. Als Mediziner ermöglicht mir diese seltene Expertise auch die Bearbeitung gesundheitsökonomischer Fragestellungen. Ein ganz herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Clemens C. Cyran im Hinblick auf die gemeinsamen Projekte in der onkologischen und funktionellen Bildgebung.

Für die hervorragende Kollaboration bei den Projekten in der Schlaganfallforschung möchte ich vielen Kolleginnen und Kollegen aus der Radiologie, Neuroradiologie und Neurologie danken. Aus der Radiologie zählen Herr Matthias Fabritius, Herr Paul Reidler, Herr Felix Schuler und Herr Lukas Rotkopf zu meinen längsten Weggefährten und erlaubten mir durch ihre tatkräftige Unterstützung spannende Projekte zu realisieren. Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner danke ich vielmals für den Beitrag in der Überarbeitung von Manuskripten. In der Neuroradiologie möchte ich mich herzlich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. Franziska Dorn und Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann für ihren neuroradiologischen Input bedanken. Einen besonderen Beitrag zum Erfolg vieler Projekte steuern meine Kollegen aus der Neurologie bei. Hier möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Fachmentor Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Frank A. Wollenweber, Herrn Dr. med. Steffen Tiedt und Herrn Dr. med. Christopher Höhne für die tolle Zusammenarbeit bedanken.

Nicht zuletzt gilt meiner Familie und speziell meinen Eltern der größte Dank. Ohne ihre kontinuierliche Unterstützung während meiner schulischen und universitären Ausbildung wäre mein Weg in die akademische Medizin sehr viel schwieriger wenn nicht unerreichbar gewesen.